Aus der Abteilung Innere Medizin III
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. K. Kochsiek
der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen

MYOGLOBINAEMIE IN DER DIAGNOSTIK DES AKUTEN MYOKARDINFARKTES

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
WERNER OGRZEWALLA
aus Hohenstein

1980

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548919_0063

Aus der Abteilung Innere Medizin III
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. K. Kochsiek
der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen

MYOGLOBINAEMIE IN DER DIAGNOSTIK DES AKUTEN MYOKARDINFARKTES

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
WERNER OGRZEWALLA
aus Hohenstein

1980

Dekan: Professor Dr. H. Heimann
Berichterstatter: Professor Dr. K. Kochsiek

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

REFO-DRUCK HANS VOGLER TÜBINGEN

Meiner Frau Anni
und unseren Kindern
Michael, Olaf, Benjamin,
Dorothee und Stefan
gewidmet

Ich danke Herrn Professor K. Kochsiek für die Überlassung des Themas.
Herrn Dr. B. Maisch danke ich für die Einarbeitung und die Unterstützung im Labor und für wertvolle Hinweise bezüglich der Ausgestaltung des Themas.

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
A.	EINLEITUNG	1
B.	METHODE	4
1.	Allgemeines zur Theorie des Radioimmunoassays	4
2.	Die Herkunft des verwendeten Radioimmunoassays	5
3.	Die Beschreibung des Radioimmunoassays	5
3.1.	Die Gewinnung gereinigten Myoglobins	5
3.2.	Die Präparation des Antiserums	6
3.3.	Die Myoglobinjodierung	6
3.4.	Durchschnittliche Tracercharakteristik	6
4.	Die Durchführung des Radioimmunoassays	6
4.1.	Allgemeines	6
4.2.	Der Standardansatz	7
4.3.	Der Probenansatz	7
4.4.	Vom Probenansatz bis zur Messung der Radioaktivität	7
4.5.	Ansätze - Auswertung	8
5.	Angaben zur Charakteristik des verwendeten Radioimmunoassay	8
5.1.	Spezifität	8
5.2.	Empfindlichkeit	8
5.3.	Genauigkeit bei unterschiedlichen SMb-Mengen	8
5.4.	Genauigkeit bei verschiedenen Messungen	9
6.	Allgemeine Angaben zur Durchführung der Untersuchungen	9
C.	ERGEBNISSE	10
1.	Nachprüfung von ca. 200 Seren auf Myoglobin	10
1.1.	Normalwerte herzgesunder Probanden	10
2.	Nachprüfung der Seren von 31 Myokard-infarktpatienten auf Myoglobin	10
2.1.	Alter, Lokalisation der Myokardinfarkte	10

2.2.	Angaben zur Kinetik der Freisetzung des Myoglobins in das Serum nach Myokardinfarkt	11
2.2.1.	Zeit bis zum ersten Auftreten eines pathologischen Serummyoglobinwertes nach Angina pectoris	11
2.2.2.	Zeit bis zum Auftreten der maximalen Serummyoglobinkonzentration nach AP	11
2.2.3.	Halbwertzeit der Elimination für Serummyoglobin	11
2.3.	Angaben zur Kinetik der Freisetzung der CK-NAC in das Serum nach Myokardinfarkt	11
2.3.1.	Zeit bis zum ersten Auftreten eines pathologischen Serum-CK-NAC-Wertes	11
2.3.2.	Zeit bis zum Auftreten der maximalen Serum-CK-NAC-Konzentration	12
2.3.3.	Halbwertzeit der Elimination	12
2.3.4.	Vergleich der o.a. Zeiten für das Myoglobin und die CK-NAC	12
3.	Allgemeine Ausführungen zur Analyse der Serumkurven für CK-NAC und Myoglobin nach Myokardinfarkt unter Berücksichtigung der klinischen Daten	12
4.	Die Gruppe A	14
5.	Die Gruppe B	15
6.	Die Gruppe C	15
6.1.	Die Gruppe C1	16
6.2.	Die Gruppe C2	17
6.3.	Die Gruppe C3	18
7.	Die Gruppe Di	18
8.	Die Gruppe Dm	19
9.	Die Gruppe Dn	20
10.	Der Serummyoglobinspiegel bei verschiedenen muskulären Affektionen	21
10.1.	Myopathie / Myositis	21
10.2.	Polytraumatisierte Patienten	22
10.3.	Zustand nach Reanimation ohne Myokardinfarkt	22
11.	Der Einfluß von Ergometrie und intramuskulärer Injektion auf den Myoglobinspiegel	22

D. DISKUSSION 23

1. Der Radioimmunoassay 23
1.1. Empfindlichkeit 23
1.2. Spezifität 24
1.3. Der Recoverytest 24
1.4. Reproduzierbarkeit 25
1.5. Normalwerte 25
1.6. Maximalwerte nach Myokardinfarkt 26
1.7. Falsch positive Werte bei Verdacht auf Myokardinfarkt 26
1.8. Gründe für die Verwendung des Radioimmunoassays 26
2. Ergebnisse 27
2.1. Normalwerte 27
2.2. Maximalwerte 27
2.3. Zeit bis zum Auftreten der ersten pathologischen Myoglobinwerte 28
2.4. Zeit bis zum Auftreten der Myoglobingipfelwerte 28
2.5. Halbwertzeit der Elimination 28
2.6. Die Serumkurven 29
3. Zur Pathophysiologie der Myoglobinfreisetzung 32
4. Faktoren, welche die Höhe des Myoglobinspiegels beeinflussen 33
5. Das Myoglobin im diagnostischen Kontext des Myokardinfarktes 37

E. ZUSAMMENFASSUNG 40

F. ABBILDUNGEN UND TABELLEN 41

G. LITERATURVERZEICHNIS 68

A. EINLEITUNG

Das Myoglobin ist ein Respirationsprotein, das nach Kagen (28a) nur in der Skelett- und Herzmuskulatur vorkommt. Es besteht aus einer Polypeptidkette mit 153 Aminosäuren und einer eisenhaltigen prosthetischen Hämgruppe dem Protoporphyrin IX mit der Fähigkeit zur reversiblen O_2-Bindung. Sein Molekulargewicht beträgt 17800 Dalton. Es bindet 1 Mol O_2/Mol. Die Dissoziationskurve des Myoglobins (18) verläuft steiler als die des Hämoglobins und links von ihr. Daraus folgt die höhere O_2-Affinität des Myoglobins. Somit ist es in der Lage, O_2 vom Hämoglobin aufzunehmen, zu speichern und an den arbeitenden Muskel abzugeben. Dies erklärt seine große Bedeutung für oxydative Vorgänge in der Zelle.

Nach histochemischen Untersuchungen (5) befindet sich Myoglobin in den Kardiomyozyten in Höhe der A-Streifen der Myofibrillen, in der Skelettmuskulatur liegt es auf beiden Seiten der Z-Streifen, und in der glatten Muskulatur ist es kettenförmig in der Längsrichtung der Muskelzellen angeordnet. Die Anordnung in der Muskelzelle korrespondiert mit der Lage der Mitochondrien in der Zelle. Die Verteilung des Myoglobins ist in den einzelnen Teilen des Herzens unterschiedlich. Myoglobin gibt zusammen mit dem Cytochrom der Mitochondrien dem Herzmuskel das rotbraune Aussehen.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Wertigkeit erhöhter Myoglobinspiegel im Serum für die Diagnostik eines akuten Myokardinfaktes zu prüfen. Anhand einer sequentiellen Bestimmung der Serumkonzentration und der als Vergleichsparameter herangezogenen Kreatinkinase sollten neben den typischen klinischen Zeichen einer Pectangina oder präthorakaler Schmerzen, den charakteristischen EKG-Veränderungen einer subendokardialen oder transmuralen Ischaemie sowie pathologisch erhöhter Enzymwerte geprüft werden, inwieweit die Diagnose eines Myokardinfarktes durch die Myo-

globinbestimmung optimiert werden kann (20, 21a, b, 55a, b, c).
Die Ausscheidungskinetik beider Substanzen, des Myoglobins und der CK-NAC, sollte miteinander verglichen werden. Erstens um festzustellen, ob es wiederkehrende Formen und Freisetzungsmuster von CK-NAC und Myoglobin gibt, ob diese mit dem klinischen Verlauf korrelieren, und ob über die Menge der freigesetzten Substanzen sich die Größe des infarzierten Areals abschätzen läßt.

Erste Untersuchungen über den Nachweis von Myoglobin im Serum und Urin bei Patienten mit frischem Myokardinfarkt gehen auf (33) Kiss und Reinhart (1956) zurück, die nach Aussalzen mit Ammoniumsulfat Myoglobin spectrophotometrisch bestimmten.
Mit Hilfe einer Komplementbindungsreaktion konnte (1a) Adams (1970) semiquantitativ die Freisetzung von Myoglobin nach Myokardinfarkt bestätigen. Diese Untersuchungen werden durch gleichfalls positive Befunde bei Angina pectoris, kongestiver Kardiomyopathie und Koronarsklerose in ihrer diagnostischen Wertigkeit begrenzt.
Die Bestimmung von Myoglobin im Urin erfolgte erstmals von (37) Levin et al. (1971) mit einer von Adams und Rozman entwickelten Methode und konnte von (7) Bernstein et al. (1973) bestätigt werden, wobei die Sensibilität der Methoden zwischen 2 und 5 ug/l lag. 1974 konnten dann (50) Saranchak und Bernstein mit einem Radial-Immunodiffusionsassay zeigen, daß bei über einem Drittel der Patienten die Myoglobinausscheidung im Urin dem Anstieg der Serumenzyme vorausging.
Auch mit Hilfe anderer Methoden, so dem Hämagglutinationsinhibitionstest (32) Kessler et al. (1975), dem indirekten Hämagglutinationstest (13) Cloonan et al. (1976) konnte die Myoglobinurie nach Myokardinfarkt in über zwei Dritteln der Fälle nachgewiesen werden. Verständlicherweise hat sich die Bestimmung der Myoglobinurie nicht als Routinediagnostik durchsetzen können, zumal gezeigt werden konnte, daß eine

Korrelation zwischen Myoglobinurie und Myoglobinaemie nicht besteht (16, 28b, 30, 35, 49, 52).

Seit der radioimmunologischen Bestimmung von Myoglobin im Serum (1b, 22, 29a, 42, 46, 47, 50a, 52a, 53, 58b, d) hat die Bestimmung des Serummyoglobins auch für die Diagnostik des akuten Myokardinfarktes an Bedeutung gewonnen. Aufgrund seines kleinmolekularen Gewichtes war anzunehmen, daß Myoglobin früh nach Beginn der Myokardischaemie freigesetzt wird, so daß es selbst in der Frühphase des Infarktes, in der noch die Kreatinkinase und ihr herzspezifisches Isoenzym CK-MB im Normbereich sind, das Vorliegen eines Infarktes anzeigt. Insbesondere wenn zerebrale Begleiterkrankungen die Diagnostik erschweren, uncharakteristische EKG-Veränderungen vorliegen, kommt der Bestimmung eines zweiten, frühzeitig zur Verfügung stehenden Laborparameters für die Infarktdiagnostik eine Bedeutung zu.

B. METHODE

Der Radioimmunoassay für die Bestimmung des Myoglobins im Serum oder Plasma

1. Allgemeines zur Theorie des Radioimmunoassays

Der Radioimmunoassay besteht aus drei Komponenten: Dem bindenden Protein - dem Antikörper - dem radioaktiv markierten zu bindenden Protein - dem Antigen - und dem gleichen unmarkierten Protein - hier das Myoglobin im zu untersuchenden Serum. Folgendes Schema veranschaulicht das Gesagte:

Markiertes Antigen	Spezifische Antikörper	Markierter Antigen-Antikörper-Komplex
Ag^*	$+ Ab \rightleftharpoons$	$Ag^* - Ab$

\+

Ag Unmarkiertes Antigen in bekannten Standard-Lösungen oder unbekannten Seren

⇅

Ag - Ab

Unmarkierter Antigen-Antikörperkomplex

Es wird stets die gleiche Menge markiertes Antigen und spezifischer Antikörper in das System eingebracht. Die Menge des unmarkierten Antigens im zu untersuchenden Serum ist variabel. Es kommt zu einer Competition des unmarkierten Antigens mit dem markierten Antigen um die Antikörperbindungsstellen. Es handelt sich somit um ein kompetitives Inhibitionsprinzip. Je größer die Menge des unmarkierten Antigens im Serum ist, um so geringer ist demnach die Menge des markierten Antigen-Antikörperkomplexes. Die sich inhibierenden Reaktionspartner zeigen gegenseitig ein inverses Verhalten bezüglich der Antigen-Antikörperkomplexe. Bei der Bestimmung der Konzentration eines Antigens in einem unbekannten Serum wird das Ausmaß der kompetitiven Inhibition

mit einer bekannten Standardlösung verglichen. Die Trennung von freiem Antigen und Antigen-Antikörperkomplexen wird in dem verwendeten Radioimmunoassay durch Fällung mit Polyäthylenglycol erreicht. Die Validität dieses Radioimmunoassays ist abhängig vom identischen Verhalten des Standard-Antigens und des Antigens in der zu bestimmenden Probe. Ein offensichtliches, zusätzliches Erfordernis für die Validität ist deshalb die Kontrolle auf unspezifische Immunreaktionen. Bei dem Myoglobin-Radioimmunoassay bedeutet dies vordringlich den Ausschluß einer Antigenwirkung des Hämoglobins.

2. Die Herkunft des verwendeten Radioimmunoassays

Es handelt sich um ein kommerzielles Reagenziensystem. Der dem Reagenziensystem zugrunde liegende Radioimmunoassay wurde gemeinsam von der Radiochemical Unit Sorin Biomedica Saluggia und C.N.R. Clinical Physiology Laboratory at the University of Pisa, Italien entwickelt. R. Malvano et al. haben den Radioimmunoassay 1978 im Journal of nuclear Medicine and allied Sciences Vol 22, No 4 veröffentlicht (39).

3. Die Beschreibung des Radioimmunoassays

3.1. Die Gewinnung gereinigten Myoglobins

Humane Skelettmuskulatur wurde bei der Autopsie 24-27 Stunden post mortem entnommen. Das bei 4° C und pH 8,5 hergestellte Homogenat wurde gefiltert und zentrifugiert. Die erhaltene Lösung wurde über verschiedene Sephadex-Säulen gegeben und konzentriert. Nach abschließenden elektrophoretischen und spektrophotometrischen Kontrollen erfolgte die Einlagerung in Teilmengen.

3.2. Die Präparation des Antiserums

Kaninchen wurde wiederholt subcutan 1 mg Myoglobin gemischt mit Freunds Adjuvant im Verhältnis 1:1 injiziert. Diese Injektionen wurden alle zwei Wochen bis zu einer Zeit von drei Monaten vorgenommen. Die klassischen Antikörper sind die Immunglobine IgG mit einem Molekulargewicht von 158.000 - 160.000, einem Sedimentationskoeffizienten von 7S und enthalten 2 - 4 Gewichtsprozente Kohlenhydrate. Nach Lyophilisierung der Antiseren erfolgte Einlagerung bei 4^{o} C.

3.3. Die Myoglobinjodierung

Die Jodierung des Myoglobins - die Herstellung eines Tracers - geschah nach der Methode von Bolton und Hunter (9). Dabei wird zunächst ^{125}J-3-(4-hydroxyphenyl) Propionsäure-N-Hydroxysuccinimid-Ester präpariert. Anschließend wird die ganze Gruppe durch Amidobindung an das Myoglobin konjugiert. Es ergab sich 1 mCi/10 ng in 0,1 M Boratpuffer bei pH 8,5. Nach Gefriertrocknung erfolgte Einlagerung bei 4^{o} C.

3.4. Durchschnittliche Tracercharakteristik

Spezifische Aktivität: 33,4 ± 11,5 Ci/g
Jodinationsgrad: 0,25 ± 0,09
Substitutionsgrad: 0,14 ± 0,07
Dijodierte Tyrosylreste: 84 ± 19 %
Initiale Bindung: 56,2 ± 12,2 %
Unspezifische Zählraten: 3,6 ± 1,9 %

4. Die Durchführung des Radioimmunoassays

4.1. Allgemeines

Sämtliche Bestimmungen wurden bei unseren Untersuchungen im

Doppelansatz durchgeführt. Es wurde ein Leerwert und ein Röhrchen, das nur den Tracer enthielt, dem Standardansatz vorangestellt. Alle Bestimmungen erfolgten in Plastikröhrchen (Fabrikat Saarstedt).

4.2. Der Standardansatz

Die mitgelieferten Präparationen befanden sich in gefriergetrochnetem Zustand in Fläschchen. Standard-Null wurde mit 2 ml destilliertem Wasser aufgelöst. Die Standardkonzentrationen 100, 200, 400, 800, 1600 jeweils ng/ml wurden mit 1 ml destilliertem Wasser aufgelöst.
Die verwendeten Substanzen befinden sich nach Auflösung in einer Lösung aus 0,05 M Phosphatpuffer, pH 4 und 0,5 % Rinderalbumin.

4.3. Der Probenansatz

In jedes Plastik-Röhrchen wurden gegeben: 100 ul Standard bzw. zu untersuchendes Serum, 100 ul ^{125}J-Myoglobin, 100 ul Antiserum.

4.4. Vom Probenansatz bis zur Messung der Radioaktivität

Reihenfolge der Arbeitsgänge:
Mischen des Röhrcheninhaltes mit einem Vortex-Mischer. Einstündige Inkubation bei 2 - 8° C in einem Kühlraum. Zugabe von 1 ml kalter PEG-Lösung 4° C. Die PEG-Lösung wird zwischen den Zugabezeiten in einem Eisbad gelagert.
Mischen des Röhrcheninhaltes mit dem Vortex-Mischer. 15 Min. Inkubation der Röhrchen im Eisbad. 10 Min. Zentrifugation bei 2000 g und 4° C. Dekantierung des Röhrchenüberstandes. Zugabe von 1 ml kalter PEG-Lösung. Die PEG-Lösung - Polyäthylenglycol - stammt von der Fa. Merck, 20 % PEG 6000 in 0,1 M Tris-glycin-Puffer bei pH 9,0. Die Substanz wird mitgeliefert.
10 Min. Zentrifugation bei 2000 g und 4° C. Absaugen des

Überstandes mit der Vakuumpumpe. 1 Min. zählen der Radioaktivität in einem Scintilationszähler.

4.5. Ansätze - Auswertung

Ein Reagenziensatz reicht bei Doppelbestimmung für 50 Seren. Die gewonnenen Zählraten der Standardwerte werden in einem Diagramm gegen die entsprechende Myoglobinkonzentration aufgetragen. Es werden jeweils die Seren, die mit einem bestimmten Reagenziensatz untersucht wurden, mit der Standardreihe des Reagenziensatzes verglichen (Abb. 1).

5. Angaben zur Charakteristik des verwendeten Radioimmunoassay

5.1. Spezifität

Der verwendete RIA zeigt keine Interferenz mit Hämoglobin. Sowohl in einer Probenreihe, denen steigende Hämoglobinkonzentrationen zugesetzt wurden, als auch in einer Myoglobintitrationsreihe trat keine Kreuzreaktivität mit Hämoglobin auf.

5.2. Empfindlichkeit

Die analytische Empfindlichkeit, definiert als diejenige Myoglobinmenge, die eine initiale Abnahme der Bindungsfähigkeit von 5 % verursacht, ist 8 $\pm$ 1,5 ng/ml.

5.3. Genauigkeit bei unterschiedlichen SMb-Mengen

Die Genauigkeit ist nachgewiesen durch einen Recoverytest, bei dem eine Probe mit bekannten und steigenden Myoglobinmengen untersucht wird. Es ergab sich eine Korrelation von $r = 0{,}999$ bei $y = 1{,}02\ x + 3{,}2$. Der quantitative Recoverytest sichert die Unabhängigkeit des Testes von den zu messenden Myoglobinmengen.

5.4. Genauigkeit bei verschiedenen Messungen

Die Intraassayvarianz für den unteren Meßbereich von 25 ng/ml beträgt 7,8 % (n = 15), für den oberen Meßbereich von 320 ng/ml 3,4 % (n = 15).
Die Interassayvarianzen zeigen mit 8,2 % für den unteren Meßbereich (n = 10) und 4,9 % für den oberen Meßbereich (n = 10) ähnliche Werte.

6. Allgemeine Angaben zur Durchführung der Untersuchungen

Die Diagnose des Myokardinfarktes wurde aufgrund typischer klinischer, elektrokardiographischer und enzymatischer Befunde erstellt. Beginnend mit der Aufnahme wurde während 24 Stunden in zweistündigem Abstand, und in den anschließenden zwei Tagen in sechsstündigem Abstand, Blut zur Untersuchung entnommen. Nach der Gerinnung wurde das Blut zentrifugiert und das erhaltene Serum wurde von uns oder vom Zentrallabor der Universitätskliniken sofort auf CK-NAC untersucht. Aliquots des Serums wurden bei -20° C gelagert. Nach Abschluß der stationären Behandlung wurden die gesammelten Seren zur Durchführung des Myoglobinradioimmunoassay gemeinsam aufgetaut.

C. ERGEBNISSE

1. Nachprüfung von ca. 200 Seren auf Myoglobin

1.1. Normalwerte herzgesunder Probanden

Es wurden 50 Seren aus einer poliklinischen Sprechstunde untersucht. Die untersuchten Seren stammen von Patienten, die keine erhöhten Enzymwerte und eine normale Kreatininclearance aufweisen. Die Geschlechtsverteilung war mit 26 Männern und 24 Frauen ausgeglichen.
Bei der Untersuchung der Seren auf Myoglobin fand sich bei den Männern ein Mittelwert der Normalwerte von 32,4 ± 20,8 ng/ml und bei den Frauen von 31,6 ± 23,0 ng/ml. Die Werte waren also fast identisch. Die häufigsten Myoglobinwerte waren im Bereich zwischen 10 - 40 ng/ml anzutreffen.
Wir definierten als Normalbereich die zweifache Standardabweichung, d.h. Werte bis 76 ng/ml.

2. Nachprüfung der Seren von 31 Myokardinfarktpatienten auf Myoglobin

2.1. Alter, Lokalisation der Myokardinfarkte

Bei dem untersuchten Patientenpool handelte es sich um 20 Männer im Alter von 54,1 ± 12,8 Jahren und um 11 Frauen im Alter von 68,6 ± 4,8 Jahren. Von den 31 Myokardinfarkten betrafen 16 Infarkte die Hinterwand (52 %) und 15 die Vorderwand (48 %). Subendokardial waren davon je 3 Vorder- und 3 Hinterwandinfarkte (jeweils 10 %). Die restlichen Myokardnekrosen waren transmural (8 Vorderwandinfarkte = 38 %, 9 Hinterwandinfarkte = 42 %).

2.2. Angaben zur Kinetik der Freisetzung des Myoglobins in das Serum nach Myokardinfarkt

2.2.1. Zeit bis zum ersten Auftreten eines pathologischen Serummyoglobinwertes nach Angina pectoris (AP) = 4,96 Stunden (im Mittel)

Gemeint ist damit der erste Serummyoglobinwert, der oberhalb dessen liegt, was noch als Normalwert der Serummyoglobinkonzentration anzusehen ist. Auf den 18 gezeichneten Serumkurven wurde die obere Normgrenze der Serummyoglobinkonzentration bei 80 ng/ml eingezeichnet.

2.2.2. Zeit bis zum Auftreten der maximalen Serummyoglobinkonzentration nach AP = 7,7 Stunden (im Mittel)

Hiermit ist die Zeit gemeint, bei der das Serummyoglobin seinen maximalen Gipfel ausbildet. Aus den beigefügten Serummyoglobinkurven wird deutlich, daß das Serummyoglobin im Verlaufe seiner Freisetzung mehrere Serummyoglobingipfelwerte annehmen kann. Gemeint ist stets der maximale Serummyoglobingipfelwert.

2.2.3. Halbwertzeit der Elimination für Serummyoglobin = 18,69 $\pm$ 9,5 Stunden

Mit dieser Zeit wird angegeben, nach welcher Zeitspanne das Serummyoglobin durchschnittlich die Hälfte seines Maximalwertes einnimmt. Diese Zeit sagt aber nichts Definitives darüber aus, wieviele Stunden nach Angina pectoris das Serummyoglobin wieder Werte unterhalb der Normgrenze annimmt.

2.3. Angaben zur Kinetik der Freisetzung der CK-NAC in das Serum nach Myokardinfarkt

2.3.1. Zeit bis zum ersten Auftreten eines pathologischen Serum-CK-NAC-Wertes = 8,14 Stunden (im Mittel)

Sinngemäß gilt für die CK-NAC das gleiche, was für das Serummyoglobin gesagt wurde. Der obere Normwert der CK-NAC

liegt bei 70 IE/L. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde bei den Abbildungen darauf verzichtet, eine besondere Normgrenze für das Myoglobin einzuzeichnen, da die eingezeichnete Normgrenze bei 80 IE/L liegt.

2.3.2. Zeit bis zum Auftreten der maximalen Serum-CK-NAC-Konzentration = 14,6 Stunden

Aus den beigefügten Serumkurven wird deutlich, daß es Beispiele dafür gibt, bei denen auch die CK-NAC mehrere Gipfelwerte der Serumkonzentration ausbildet. Auch hier wurde der Wert der maximal gemessenen Konzentration der Berechnung zugrunde gelegt.

2.3.3. Halbwertszeit der Elimination = 28,2 $\pm$ 11,35 Stunden

Sinngemäß gilt für die CK-NAC das gleiche, was über die Halbwertzeit der Elimination des Serummyoglobins gesagt wurde.

2.3.4. Vergleich der o.a. Zeiten für das Myoglobin und die CK-NAC

Vergleicht man die entsprechenden Zeiten miteinander, also die entsprechenden Zeiten für das erste Auftreten eines pathologischen Serumwertes nach Angina pectoris und die entsprechenden Zeiten bis zum Auftreten der maximalen Serumkonzentration und schließlich die Halbwertzeiten der Elimination beider Substanzen, so ergibt sich, daß das Serummyoglobin signifikant kürzere Zeiten aufweist ($2\ p < 0{,}01$).

3. Allgemeine Ausführungen zur Analyse der Serumkurven für CK-NAC und Myoglobin nach Myokardinfarkt unter Berücksichtigung der klinischen Daten

Für elf Patienten wurden beispielhaft die wichtigsten klinischen Daten auf einem gesonderten Blatt (Tabelle 1) gemeinsam angegeben. Bei der Besprechung der einzelnen Myo-

kardinfarktpatienten wird auf diese klinischen Daten noch im Einzelnen eingegangen.
Bei der Analyse der Serumkurven gingen wir folgendermaßen vor: Wir untersuchten unser Serumkurvenmaterial zunächst daraufhin, ob die von Mathey et al. (42) beschriebenen Gruppen A, B und C der CPK-Freisetzung in das Serum nach akutem Myokardinfarkt auch in unserem Krankengut nachzuweisen waren. Unsere CK-NAC-Serumkurven liesen sich, unter Beachtung der allgemeinen Charakteristik der veröffentlichten Gruppen A, B und C, teilweise in diese einordnen. Unter allgemeiner Charakteristik wäre zu erwähnen, die Ausbildung eines oder mehrerer CPK-Serumgipfel, die Höhe des erreichten maximalen Serumwertes, die Persistenz hoher Serumwerte und die Geschwindigkeit der Elimination.
Unter Berücksichtigung der Serummyoglobinfreisetzung nach Myokardinfarkt haben wir die Serumkurvenverläufe nach Hanrath modifiziert. Zum leichteren Verständnis haben wir die Serumkurven A, B und C aus der zitierten Arbeit auf Abbildung 2 wiedergegeben.
Nach unseren Untersuchungen können den einzelnen CK-NAC-Serumkurven, Myoglobinkurven mit einem oder mehreren Serummyoglobingipfeln zugeordnet werden. Die Zahl der Serummyoglobingipfel, die einer CK-NAC-Kurve zugeordnet waren, wurde als Index in Form einer arabischen Ziffer, also zum Beispiel C1, C2, C3 angegeben.
Die Zweigipfeligkeit der CK-Kurven in der Gruppe C ist dabei bereits durch diesen Buchstaben determiniert.
Treten in einer Kurve mehr als zwei CK-Gipfel auf, so werden diese Kurven der Gruppe Dm (multipel) zugeordnet, weil in unserem Kurvenmaterial Serumkurven vorhanden waren, die nicht die typische Charakteristik der Gruppen A, B und C aufwiesen. Als Indizes wählten wir für diese Gruppe kleine lateinische Buchstaben. So steht Di für "Innenschichtveränderung" und Dn für "nicht klassifizierbare Infakrte".
Auf Abbildung 3 haben wir in Form von Beispielen einige Serumkurven vereinfacht dargestellt. Genauere Angaben zu den einzelnen Serumkurven können den 18 einzeln gezeichneten Kurvenverläufen entnommen werden.

4. Die Gruppe A

Definition des Types:
Serummyoglobin: monophasisch
CK-NAC: monophasisch

Pat. V.H., ♂ 33 Jahre, Serumtyp A1 (Abbildung 4)
Pat. A.O., ♂ 38 Jahre, Serumtyp A1 (Abbildung 5)

Die beiden Fälle weisen zahlreiche Ähnlichkeiten auf. Es handelt sich um Männer aus dem vierten Dezennium, die geometrisch ähnliche Serumkurven haben. Bei beiden Patienten entwickelte sich ein Vorderwandinfarkt. Bereits bei der Aufnahme finden sich stark erhöhte Serumwerte, die rasch ansteigen und beim Serummyoglobin bereits vier Stunden nach der Aufnahme den höchsten Serumwert erreichen. Die CK-NAC erreicht im Fall V.H. zwölf Stunden nach der Aufnahme den höchsten Serumwert. Sie bildet beim Anstieg zumindest einen deutlichen Vorgipfel aus. Die Elimination der Serummyoglobinspiegel erfolgt sehr rasch und zeigt einen angenähert linearen Abfall. Die CK-NAC-Kurve zeigt zunächst nach einem raschen Abfall der Serumwerte dann eine langsamere Elimination.

Der Patient V.H. ist ein Fußballspieler im Alter von 33 Jahren, der einen Vorderwandinfarkt entwickelte. Seine Serumkurven sind auf Abbildung 4 dargestellt. Er war auf dem Fußballfeld zusammengebrochen. Er wurde auf dem Fußballfeld reanimiert und unter Reaminationsbedingungen stationär aufgenommen. Nach der CK-NAC- und SMb-Kurve handelt es sich um ein monophasisches Ereignis, wahrscheinlich um eine Koronarembolie. Der Patient entwickelte eine Leukozytose bis 22.800. Der Blutdruck betrug bei der stationären Aufnahme 105/80. Der tiefste gemessene Blutdruckwert wurde am Tage nach der Aufnahme morgens 6.00 Uhr mit 100/80 gemessen. Die Röntgenaufnahmen des Thorax zeigten eine venöse Stauung in der Lunge. Der Koronarprognostische Index lag bei 6,32. Bei

dem Patienten waren zerebrale Krämpfe als Risikofaktoren bekannt. Der Patient mußte kardiovertiert werden. Die Herzgröße war an der oberen Normgrenze. Im EKG betrug die ST-Anhebung 8 mm. Der Verlust der R-Zacke war nachweisbar.

5. Die Gruppe B

Definition des Types:
Serummyoglobin: ein- bzw. zweiphasig
CK-NAC: überwiegend einphasig

Pat. D.W., ♂ 73 Jahre, Serumtyp B2 (Abbildung 6)

Der Patient ist ein Mann im Alter von 73 Jahren, bei dem sich ein Vorderwandinfarkt entwickelte.
Im Unterschied zur Gruppe A steigen die Serumwerte der CK-NAC langsam an und verweilen mit Schwankungen ca. 30 Stunden bei Werten um 600 JU/L. Im schroffen Gegensatz dazu steigt das Serummyoglobin kurzfristig auf excessive Werte. Es bildet nach raschem Abfall nochmals einen kleinen deutlichen Gipfel aus.
Da die Schwankungen der CK-NAC-Kurve in der Bildung des SMb-Nachgipfels ihre Entsprechung finden, kann nicht mit Sicherheit von einem nonophasischen Infarktereignis gesprochen werden.
Pathologisch anatomisch entspricht dem Typ B ein laminarer Infarkttyp.

6. Die Gruppe C

Allgemeines: Die Gruppe C nach Hanrath ist dadurch gekennzeichnet, daß in der noch erhöhten CK-Aktivität ein weiterer Gipfel auftritt, der mit erneuter schwerer Angina verbunden ist.

6.1 Die Gruppe C1

Definition des Types:
Serummyoglobin: einphasig
CK-NAC: zweiphasig

Pat. W.E., ♂ 49 Jahre, Serumtyp C1 (Abbildung 7)
Pat. K.J., ♀ 63 Jahre, Serumtyp C1 (Abbildung 8)
Pat. N.O., ♀ 64 Jahre, Serumtyp C1 (Abbildung 9)

Der Patient W.E. ist ein Mann im Alter von 49 Jahren, bei dem sich ein transmuraler Hinterwandinfarkt entwickelte. Seine Serumkurven sind auf Abbildung 7 dargestellt. Der Blutdruck war bei der Aufnahme mit 120/90 unauffällig. Da bei ihm als Risikofaktor eine Hypertonie bekannt war, mußte der Aufnahme-Blutdruckwert bei ihm als relativ erniedrigt angesehen werden. Er entwickelte eine Leukozytose von 14.200. In der Anamnese des Patienten fand sich bereits früher ein Myokardinfarkt. Die ST-Anhebung im EKG betrug bei dem Patienten 4 mm. Der Koronarprognostische Index lag bei 4,16.

Die Patientin K.J. ist eine Frau im Alter von 63 Jahren, bei der sich ein transmuraler Hinterwandinfarkt entwickelte. Ihre Serumkurven sind auf Abbildung 8 dargestellt. Bei der stationären Aufnahme betrug der Blutdruck 150/100. Sie hatte eine vorbestehende Herzvergrößerung. Es fanden sich Anginaanfälle in der Anamnese. Es entwickelte sich ein Lungenoedem. Im EKG waren die Anhebung der ST-Strecke und der Verlust der R-Zacke fraglich. Der Koronarprognostische Index betrug 8,71. Diese Patientin hatte etwa sechs Stunden nach Angina pectoris bereits Serummyoglobinwerte von nahe 2000 ng/ml. Der maximale CK-NAC-Anstieg erfolgte nur eine Stunde später auf Werte von etwa 1000 JU/L. Die Leukozytose dieser Patienten stieg auf 13.300.

6.2. Die Gruppe C2

Definition des Types:
Serummyoglobin: zweiphasig
CK-NAC: zweiphasig

Pat. W.E., ♂ 51 Jahre, Serumtyp C2 (Abbildung 10)
Pat. N.O., ♂ 62 Jahre, Serumtyp C2 (Abbildung 11)
Pat. W.A., ♂ 67 Jahre, Serumtyp C2 (Abbildung 12)
Pat. W.U., ♂ 68 Jahre, Serumtyp C2 (Abbildung 13)

Der Patient W.E. ist ein Mann im Alter von 51 Jahren, bei dem sich ein transmuraler Hinterwandinfarkt entwickelte. Seine Serumkurven sind auf Abbildung 10 dargestellt. Bei der stationären Aufnahme betrug der Blutdruck 160/100. Es entwickelte sich eine Leukozytose bis 14.300. Bei ihm fand sich keine Herzvergrößerung. Die Thoraxaufnahme zeigte völlig normale Verhältnisse. Aus der Anamnese waren Angina pectoris-Anfälle und Nikotin zu entnehmen. Im EKG fand sich eine ST-Anhebung von 7 mm. Ein Verlust der R-Zacke wurde nicht beobachtet. Der Koronarprognostische Index betrug 3,14.

Der Patient W.A. ist ein Mann im Alter von 67 Jahren, bei dem sich ein Vorderwandinfarkt entwickelte. Seine Serumkurven sind auf Abbildung 12 dargestellt. Er kam mit Blutdruckwerten von 160/100 zur stationären Aufnahme. Der maximale Wert der Leukozyten lag bei 8100. In der Thoraxaufnahme war nur eine Herzvergrößerung, nicht aber Zeichen der Lungenstauung nachweisbar. Der Patient hatte bereits früher Angina pectoris-Anfälle gehabt. Als Risikofaktor waren eine Hypertonie, Adipositas und Nikotin bekannt. Im EKG betrug die ST-Anhebung 20 mm, es kam zum Verlust der R-Zacke.

Die Serumkurve des Patienten W.A., o 68 Jahre, Abbildung 12 und des Patienten W.U., o 68 Jahre, Abbildung 13 entspricht von der Höhe des maximalen CK-NAC-Wertes nicht dem Typ C

nach Hanrath. Da es sich jedoch bei beiden Serumparametern um ein eindeutig zweiphasiges Ereignis handelt, haben wir diese Serumkurven trotzdem hier eingereiht.

6.3. Die Gruppe C3

Definition des Types:
Serummyoglobin: dreiphasig
CK-NAC: zweiphasig

Pat. S.A., ♂ 67 Jahre, Serumtyp C3 (Abbildung 14)

Der Patient S.A. ist ein Mann im Alter von 67 Jahren, bei dem sich ein transmuraler Vorderwandinfarkt entwickelte. Seine Serumkurven sind auf Abbildung 14 dargestellt. Er kam mit Blutdruckwerten von 220/140 zur stationären Aufnahme. Die Leukozytose nahm Werte bis 18.700 an. Eine Herzvergrößerung war nicht nachweisbar. Das Röntgenbild der Lunge zeigte eine venöse Stauung. In der Anamnese fanden sich gehäufte Angina pectoris-Anfälle. Die ST-Anhebung im EKG betrug 38 mm. Ein R-Zackenverlust war nachweisbar. Der Koronarprognostische Index betrug bei diesem Patienten 5,75. Die Serumkurve zeigt. daß bei der stationären Aufnahme die CK-NAC grenzwertig war, während das Serummyoglobin bereits eindeutig einen pathologischen Wert anzeigt.

7. Die Gruppe Di

Der Index i steht für Innenschichtveränderungen.
Definition des Types:
Serummyoglobin: einphasig
CK-NAC: einphasig mit Nachgipfel

Pat. R.H., ♀ 65 Jahre (Abbildung 15)
Pat. L.C. (Abbildung 16)

Der Patient R.H. ist eine Frau im Alter von 65 Jahren, die einen subendokardialen Vorderwandinfarkt entwickelte. Ihre Serumkurven sind auf Abbildung 15 dargestellt. Bei der stationären Aufnahme betrug der Blutdruck 150/100. Die Leukozyten waren maximal bei 9700. Das Herz war in der Thoraxaufnahme fraglich vergrößert. Es entwickelte sich bei dieser Patientin ein interstitielles Oedem. Aus der Anamnese waren Angina pectoris-Anfälle und als Risikofaktor eine Hypertonie bekannt. Der Koronarprognostische Index lag bei 6,31.
Die Serumkurve, Abbildung 15, der Patientin zeigt die ersten Werte vier Stunden nach Angina pectoris. Zu diesem Zeitpunkt ist das Serummyoglobin nur noch grenzwertig erhöht. Der initiale Gipfelwert ist sinngemäß so anzunehmen, wie er als Anfangswert des Patienten L.C. auf Abbildung 16 dargestellt ist.

8. Die Gruppe Dm

Der Indec m steht für multiple Serumgipfel
Definition des Types:
Serummyoglobin: multiple Gipfelwerte
CK-NAC: mehr als zwei Gipfelwerte

Pat. B.E., ♂ 42 Jahre, Serumtyp Dm (Abbildung 17)
Pat. M.A., ♂ 70 Jahre, Serumtyp Dm (Abbildung 18)
Pat. B.E., ♀ 65 Jahre, Serumtyp Dm (Abbildung 19)

Der Patient B.E. ist ein Mann im Alter von 42 Jahren, der einen transmuralen Vorderwandinfarkt entwickelte. Seine Serumkurve ist auf Abbildung 17 dargestellt. Bei der Aufnahme hatte er zunächst Blutdruckwerte von 160/80, die dann auf 100/80 sanken. Die Leukozyten stiegen auf 14.500. Das Herz war vergrößert. Im Röntgenbild des Thorax war in den Lungen eine venöse Stauung nachweisbar. In der Anamnese fanden sich Angina pectoris-Anfälle. Im EKG fehlten eine

ST-Anhebung, es fehlte auch der Verlust der R-Zacke. Der Koronarprognostische Index betrug 7,47. Der Patient verstarb. Er wurde reanimiert.

Die Patientin B.E. ist eine Frau im Alter von 65 Jahren, die einen Vorderwandinfarkt entwickelte. Ihre Serumkurve ist auf Abbildung 19 dargestellt. Die Leukozyten stiegen bei ihr bis auf 17.000. Das Herz war bei ihr vergrößert, es entwickelte sich ein interstitielles Oedem. Aus der Anamnese waren Angina pectoris-Anfälle zu entnehmen. Der Koronarprognostische Index betrug bei ihr 12,02. Die Patientin verstarb.

In diese Gruppe wurden alle Serumkurven mit mehr als zwei CK-NAC-Gipfeln aufgenommen. Sämtliche Patienten starben. Im Fall B.E., o 42 Jahre, Abbildung 17, starb der Patient, nachdem die CK-NAC-Aktivität excessive Werte (4090 JU/L) angenommen hatte und die Serumwerte bereits am Sinken waren. In den Fällen M.A., o 70 Jahre, Abbildung 18, und B.E., o 65 Jahre, Abbildung 19, kommt es nach dem Sinken der Serumwerte am Ende zu einem erneuten Ansteigen der Serumkonzentrationen von CK-NAC und SMb (fehlt bei letztem Patienten). Daraus wird ersichtlich, daß es am Schluß zu einer erneuten Ausdehnung des Infarktes kam, welche die Patienten nicht überlebten.

9. Die Gruppe Dn

Der Index n steht für nicht klassifizierbare Serumkurven.
Definition des Types:
Serummyoglobin: mehrphasig
CK-NAC: mehrphasig

Pat. M.E., ♀ 67 Jahre, Serumtyp Dn (Abbildung 20)
Pat. L.B., ♂ 63 Jahre, Serumtyp Dn (Abbildung 21)

Die Patientin M.E. war eine Frau im Alter von 67 Jahren, die einen transmuralen Hinterwandinfarkt entwickelte. Ihre Serumkurve ist auf Abbildung 20 dargestellt. Bei der stationären Aufnahme hatte sie einen Blutdruck von 130/100. Aus der Anamnese war bekannt, daß sie ca. zwei Monate vor der letzten stationären Aufnahme einen Infarkt entwickelt hatte. Die Patientin war Raucherin, die seit ca. 30 Jahren bis zu 20 Zigaretten pro Tag rauchte. Sie war seit vielen Jahren adipös. Ihr Körpergewicht lag ca. 15 kg über dem Normalgewicht. Bei ihr bestand eine Herzvergrößerung. Sie entwickelte ein Lungenoedem. Die Leukozyten lagen bei 10.100, der Koronarprognostische Index bei 9,50. Am Tage ihres Todes hatte sie morgens um 7.00 Uhr einen Herzstillstand, der durch Reanimation zunächst erfolgreich behandelt wurde. Gegen 10.00 Uhr vormittags kam es zum erneuten Herzstillstand, der auch durch eine erneute Reanimation nicht mehr zu beheben war. Die Patientin verstarb.

Der Patient L.B. war ein Mann im Alter von 63 Jahren, dessen Serumkurve auf Abbildung 21 dargestellt ist. Er wurde ebenfalls kurz vor seinem Tode mehrfach reanimiert.

Bei den Serumkurven der Gruppe Dn ist den gezeichneten Beispielen gemeinsam, daß die mittlere Serummyoglobinkonzentration bei ca. 1700 ng/ml liegt und die CK-NAC-Werte 600 IU/L nicht überschreiten.

10. Der Serummyoglobinspiegel bei verschiedenen muskulären Affektionen

10.1. Myopathie / Myositis

Bei zehn untersuchten Seren fand sich ein erhöhter Serummyoglobinspiegel von 462,5 $\pm$ 315,2 ng/ml.

10.2. Polytraumatisierte Patienten

Es konnten vier Seren untersucht werden, die mit 610,4 ± 204,1 ng/ml erhöht waren.

10.3. Zustand nach Reanimation ohne Myokardinfarkt

Die zwei untersuchten Seren wiesen mit 215,3 ± 34,6 ng/ml ebenfalls erhöhte Werte auf.

11. Der Einfluß von Ergometrie und intramuskulärer Injektion auf den Myoglobinspiegel

Die Seren von im Labor beschäftigten Personen wurden vor und nach Fahrradergometrie untersucht.
Die Seren derselben Personen wurden ebenfalls vor und nach intramuskulären Injektionen untersucht.
Bei beiden Untersuchungen fand sich nur eine geringe Erhöhung des Myoglobins ohne Signifikanz.

D. DISKUSSION

1. Der Radioimmunoassay

1.1. Empfindlichkeit

Die Präzision eines Radioimmunoassay wird bestimmt u.a. durch seine Empfindlichkeit und seine Spezifität. Der von uns verwendete Radioimmunoassay (39) hat eine analytische Empfindlichkeit, definiert als diejenige Myoglobinmenge, die eine initiale Abnahme der Bindungsfähigkeit von 5 % verursacht von 8 $\pm$ 1,5 ng/ml. Jutzy et al. (27b) berichteten von einem Radioimmunoassay mit einer Empfindlichkeit von 1 ng/ml. Stone et al. (54d) berichteten, daß der entwickelte Radioimmunoassay 0,5 ng Myoglobin feststellen konnte. Da er zur Untersuchung 0,02 ml Serum verwendete, ist seine wahre Empfindlichkeit 0,5/0,02 = 25 ng/ml (1b). Bernard et al. (6), Deltour et al. (14) und Oxley et al. (66) verwendeten für ihre Untersuchungen den kommerziellen Radioimmunoassay der Firma Nuclear Medical System, Newport Beach (USA), der laut Herstellerangaben eine Empfindlichkeit von 1 ng/ml hat. In den Untersuchungen von Oxley (66) wurde die kleinste feststellbare Myoglobinmenge mit 10 bis 15 ng/ml bestimmt. Auch mit den von Rosano et al. (48) sowie Reichlin et al. (46a) entwickelten Radioimmunoassays liegt die Grenze der feststellbaren Serummyoglobinkonzentration bei 10 ng/ml. Adams et al. (1b) geben für ihren Radioimmunoassay eine Empfindlichkeit von 20 bis 40 ng/ml an. Die japanischen Autoren Miyoshi et al. (43) geben eine Empfindlichkeit von 0,3 ng/ml an. Nishikai et al. berichten von einem Radioimmunoassay mit einer Empfindlichkeit von 1 ng/ml. Hansen et al. (20) geben Nachweisgrenzen in Abhängigkeit von der Zeit an. Sie können 45 ng/ml nach einstündiger und 6 ng/ml und 2 ng/ml nach achtzehn- bzw. zweiundsiebzigstündiger Inkubation nachweisen. Haelgren et al. (21b) verwenden eine Solid-Phase-Radioimmunoassay mit einer Empfindlichkeit von 0,5 ng/ml.

Der von uns verwendete Radioimmunoassay liegt ungefähr im Bereich der Radioimmunoassays mit einer Empfindlichkeit von 10 ng/ml. Das ist für klinische Bedürfnisse ausreichend. Eine höhere Empfindlichkeit, verbunden mit längerer Inkubationszeit (20), schränkt die Anwendung des Radioimmunoassay als Suchtest in der Frühphase des Infarktes ein.

1.2. Spezifität

Der von uns verwendete Radioimmunoassay ist für humanes Myoglobin spezifisch. Er zeigt keine Interferenz mit Hämoglobin. Sowohl in einer Probenreihe, denen steigende Hämoglobinkonzentrationen zugesetzt wurden, als auch in einer Myoglobintitrationsreihe trat keine Kreuzreaktivität mit Hämoglobin auf.
Miyoshi et al. (43) berichten, daß bei dem beschriebenen Radioimmunoassay keine Interferenz bei Bilirubinaemie oder Lipaemie auftritt. Keine Kreuzreaktivität trat mit Hämoglobin, CK und Albumin auf.
Rosano et al. (48a) berichten, daß Plasma mit EDTA dieselben Resultate ergab, wie Plasma ohne EDTA. Außerdem stellten sie fest, daß gereinigtes Hämoglobin in Phosphatpuffer keine Kreuzreaktivität mit Myoglobin ergab.

1.3. Der Recoverytest

Der quantitative Recoverytest sichert die Unabhängigkeit des Radioimmunoassay von den zu messenden Myoglobinmengen. Dabei wird eine Probe mit bekannten und steigenden Myoglobinmengen untersucht. Es ergab sich bei unserem Radioimmunoassay eine gute Korrelation von r = 0,999 bei y = 1,02 x +3,2.
Miyoshi (43) gibt einen durchschnittlichen Recoverytest von 92,7 % an. Bei Rosano (48a) beträgt er 99 %. Adams (1b) hat Serummyoglobinspiegel von 866, 458, 117 und 65 ng/ml durch Myoglobinzugabe hergestellt. Seine Messungen im Doppelansatz ergaben (840, 788), (460, 395), (120, 122) und

(78, 78). Verglichen mit den Werten aus der Literatur, hat unser Radioimmunoassay gute Werte im Recoverytest.

1.4. Reproduzierbarkeit

Die Reproduzierbarkeit wird durch die Intra- und Interassayvarianz geprüft.
Der von uns verwendete Radioimmunoassay hat für den unteren Meßbereich von 25 ng/ml eine Intraassayvarianz von 7,8 %, für den oberen Meßbereich von 320 ng/ml eine Intraassayvarianz von 3,4 %. Ähnlich verhalten sich die Interassayvarianzen mit 8,2 % für den unteren und 4,9 % für den oberen Meßbereich.
Bei Miyoshi (43) ist die Intraassayvarianz für jedes der drei Kontrollseren (10,50 und 300 ng/ml) bei zwanzig Messungen 7,7 %, 6,6 % und 7 %. Die Interassayvarianz war 11,1 % bei 30 ng/ml und 7,1 % bei 300 ng/ml. Hansen (20) gibt einen Koeffizienten der Variation für drei Serumkontrollen von 11 % an.
Verglichen mit den Literaturangaben hat der von uns verwendete Radioimmunoassay gute Inter- und Intraassayvarianzen.

1.5. Normalwerte

Wir haben auf Tabelle 2 die Normalwerte des Serummyoglobins, die in der Literatur angegeben werden, zusammengestellt.
Die von uns angegebenen Mittelwerte liegen etwa in der Mitte der Literaturwerte und sind damit sehr wahrscheinlich.
Nur Hansen (20) und Rosano (48a) geben für Frauen und Männer unterschiedliche Normalwerte an. Unklar bleibt, warum Miyoshi (43) sowohl im Wertebereich (1 - 28 ng/ml), als auch im Mittelwert (13,1 ± 6,1 ng/ml), trotz 120 untersuchter Seren, extrem niedrige Angaben macht.

1.6. Maximalwerte nach Myokardinfarkt

Aus Tabelle 2 ist zu entnehmen, welche mittleren Serummyoglobingipfelwerte nach Myokardinfarkt in der Literatur angegeben werden. Miyoshi (43) und Reichlin (46a) geben Maximalwerte von 5000 ng/ml an. Jutzy (27a) und Reichlin (46b) geben Maximalwerte von 9000 bzw. 9950 an.
Den niedrigsten Maximalwert gibt Sylven (55b) mit 2800 ng/ml an. Der höchste, von uns gemessene Wert liegt bei 4000 ng/ml und liegt damit, verglichen mit der Literatur, im mittleren Bereich.

Der von uns verwendete Radioimminoassay hat ein maximales Standardmyoglobin von 1600 ng/ml. Werte, die oberhalb von 1600 ng/ml liegen, müssen durch Extrapolation ermittelt werden und können deshalb nicht ganz genau angegeben werden. Für die meisten klinischen Fälle ist der Meßbereich jedoch ausreichend und der von uns ermittelte Maximalwert zeigt eine gute Übereinstimmung mit den Werten der Literatur.

1.7. Falsch positive Werte bei Verdacht auf Myokardinfarkt

Der Radioimmunoassay, den wir verwenden, mißt das Myoglobin im Serum. Alle anderen Erkrankungen mit Myoglobinaemie führen deshalb bezüglich des Nachweises eines Myokardinfarktes zu einem falsch positiven Ergebnis. Auf Tabelle 4 haben wir myoglobinaemische Zustände zusammengestellt.

1.8. Gründe für die Verwendung des Radioimmunoassays

Wir verwenden den Radioimmunoassay, weil das Serummyoglobin damit gut meßbar ist. Der von uns verwendete Radioimmunoassay benötigt keine langen Inkubationszeiten. Der Radioimmunoassay ist empfindlicher als alle anderen Methoden. Die Messung des Serummyoglobins gelingt mit dem Radioimmunoassay bis hinunter in den Nanogrammbereich.

2. Ergebnisse

2.1. Normalwerte

Auf Tabelle 2 haben wir die Normalwerte des Serummyoglobins, die in der Literatur angegeben werden, zusammengestellt. Die obere Normgrenze des Serummyoglobins wird am häufigsten im Bereich von 75 - 85 ng/ml angegeben. Nur zwei Autoren (20, 29) geben die obere Normgrenze höher an. Die von uns angegebene obere Normgrenze von 76 ng/ml liegt daher, verglichen mit den Werten anderer Autoren, im Bereich des noch grenzwertig Normalen. Auf den von uns angefertigten Serumkurven haben wir die obere Normgrenze bei 80 ng/ml eingezeichnet.

2.2. Maximalwerte

Die nach akutem Myokardinfarkt gemessenen Maximalwerte des Myoglobins werden im unteren Bereich mit 2800 ng/ml angegeben (55b). Im mittleren Bereich liegen sie bei 5000 bis 6800 ng/ml (43, 46a, 27a). Im hohen Bereich liegen die angegebenen Werte bei 9000 bis 9949 ng/ml (46b, 27b). Da unser Standardmyoglobin nur bis 1600 ng/ml reicht, ermitteln wir die darüber liegenden Maximalwerte durch Extrapolation. Der von uns auf diese Weise ermittelte Maximalwert nach Myokardinfarkt liegt bei 4090 ng/ml, gemessen im Serum des Patienten B.E., der ein Mann im Alter von 42 Jahren war und an einem Vorderwandinfarkt starb (Typ Dm, Abbildung 17). Viele Verfasser haben Mittelwerte der Konzentration angegeben, die sie als Myoglobingipfelwerte gemessen haben (23, 27a, 29, 34, 43, 44, 46a, 47, 57). Wir haben keine Mittelwerte der Myoglobingipfelkonzentration angegeben, da diese Angabe bezogen sein muß auf den beobachteten Serumtyp.

2.3. Zeit bis zum Auftreten der ersten pathologischen Myoglobinwerte

Vergleicht man unsere Zeit bis zum Auftreten eines pathologischen Myoglobinwertes nach Myokardinfarkt mit den Zeiten der Literatur, so bildet unser Wert von 4,69 Stunden etwa die obere Grenze des Bereiches der von den meisten Verfassern angegeben wird (Tabelle 3). Es gibt auch Angaben über längere Zeiten, 4 bis 7 Stunden (36), 6 bis 8 Stunden (59) und 6 bis 12 Stunden (43). Jutzy (27a) gab 1975 einen Bereich von 2 bis 18 Stunden an.

2.4. Zeit bis zum Auftreten der Myoglobingipfelwerte

Vergleicht man unsere Zeit bis zum Auftreten eines Myoglobingipfelwertes nach Myokardinfarkt, so liegen wir mit 7,7 Stunden im unteren Bereich der Zeiten, die in der Literatur durchschnittlich angegeben werden.

2.5. Halbwertzeit der Elimination

Die von uns ermittelte Halbwertzeit der Elimination (18,69 $\pm$ 9,5) wird auch von (23) Hiramori (6,7 $\pm$ 1,3 Stunden) und (43) Miyoshi (6,7 $\pm$ 3,2 Stunden) angegeben. Die unterschiedlichen Zeiten könnten dadurch zu erklären sein, daß Hiramori (23) und Miyoshi (43) beide nur die schnelle Phase der Elimination berücksichtigten, die Haellgren (21a) beschrieb. Anschaulich demonstriert diesen Sachverhalt die Serumkurve des Patienten V.H., eines 33jährigen Mannes mit einem Vorderwandinfarkt. Nach einer raschen Elimination erfolgte eine langsame (Abbildung 4).
Die meisten Verfasser geben jedoch die Zeit an, bis zu der die Myoglobinkonzentration unter die Normgrenze sinkt. Die Werte in der Literatur reichen von 12 Stunden (Stone 54a, b) bis zu 72 bis 96 Stunden (Miyoshi 43). Drei Verfasser geben ca. 24 bis 36 Stunden (Kloche 34, Tommaso 57, Stone 54e, f) an.

2.6. Die Serumkurven

Es gibt bisher in der Literatur keine Angaben über systematische Beobachtungen an Myoglobinserumkurven. Es finden sich vereinzelt Serumkurven des Myoglobins in der Literatur (6, 10, 21a, 21b, 20, 29, 39, 43, 48b, 55a, b, c, 54a, 57).
Nur in der Arbeit von Sylven (55c) finden sich Angaben über die Beobachtung von 1, 2, 3 und mehr Serummyoglobin- und CK-Gipfel. Nur ca. ein Viertel der untersuchten Patienten hatte einen einzigen Myoglobingipfel.
Wir haben unsere Serumkurven eingeteilt in Anlehnung an die Gruppeneinteilung der CK-Freisetzung von Mathey et al. (42), Abbildung 2. Diese Einteilung berücksichtigt klinische, elektrokardiographische und pathologische Befunde. Die Einteilung nach der Anzahl der auftretenden Serummyoglobin- und CK-Gipfel allein, ergibt keine klinisch sinnvolle Einteilung (Abbildung 3). Würde man zum Beispiel Serumkurven, die nur einen Myoglobingipfel aufweisen, in eine Gruppe bringen, dann wären z.B. die Typen A1, B1 und C1 in einer Gruppe. Das ist klinisch nicht sinnvoll. Unter Beachtung der klinischen und pathologisch-anatomischen Daten handelt es sich bei der Gruppe A um ein einzelnes Infarktereignis mit einem homogenen Infarktareal. Entsprechend schnell steigen die Serumkonzentrationen des Myoglobins und der CK an und fallen auch rasch ab.
Beim Typ B1 bildet das Myoglobin einen hohen Gipfel, während die CK bei Werten um 700 IU/L längere Zeit im Serum nachweisbar ist. Die Zeit der CK-Freisetzung ist verlängert. Es handelt sich dabei um einen laminaren Infarkttyp. Der Typ C1 schließlich stellt den Infarkttyp dar, der in seinem Verlauf einen Reinfarkt entwickelt.
Da erhöhtes Myoglobin im Serum mach Myokardinfarkt sehr rasch nachweisbar ist, der kürzeste Wert in der Literatur beträgt zwei Stunden nach Angina pectoris (27a, 47), ist es nicht auszuschließen, daß bei einem Typ C1, bei dem die erste Blutentnahme acht Stunden nach Angina pectoris er-

folgt, so zum Beispiel bei dem Patienten W.E., einem 49-jährigen Mann mit einem inferioren Infarkt, der erste Myoglobingipfel nicht erfaßt wird (Abbildung 7).
Eine Einteilung, die sich vorrangig an den Myoglobingipfeln orientiert, würde sich unter klinisch praktischen Gesichtspunkten schlechter handhaben lassen, da die Patienten oft erst vier oder mehr Stunden nach Angina pectoris in der Klinik sind. Damit sprechen sowohl klinisch-praktische, als auch pathologisch-anatomische Gesichtspunkte dafür, die Serumkurve der CK als Bezugskurve zu wählen und ihr die beobachteten Myoglobingipfel zuzuordnen.
Den von Mathey (42) gefundenen unterschiedlichen Serumkurven für die CK liegen unterschiedliche Freisetzungsmuster der CK in das Serum zugrunde. Auch andere Autoren haben die Freisetzungsmuster der CK in Subgruppen eingeteilt. Kahl et al. (72) veröffentlichten zwei CK-Serumkurven, die unserem Typ A und B entsprechen.
Ein Vergleich unserer Myoglobinkurven mit denen anderer Autoren ergibt, daß unsere Kurven ähnlich sind wie die anderer Autoren (39, 43, 55c).
Kagen (28e) veröffentlichte unter dem "Staccato phenomenon" für den Patienten Nr. 3 eine Kurve, die unserem Typ B2 entspricht. Sylven (55c) veröffentlichte drei Serumkurven, von denen eine unserem Typ B1 entspricht, zwei entsprechen dem Typ C2. Klocke et al. (34) berichteten, daß das Serummyoglobin schnell pathologische Werte annimmt und früher Gipfel erreicht als die CPK. Er nahm deshalb ab, daß wiederkehrende Serummyoglobinerhöhungen nützlich sein würden bei der Entdeckung einer Infarktausdehnung.
Wir haben in der Gruppe Dm alle Serumkurven mit mehr als drei CK-NAC-Gipfeln zusammengefaßt. Zwei der drei von uns untersuchten Serumkurven weisen multiple Myoglobingipfel auf, die eine Infarktausdehnung anzeigen. Alle Patienten dieser Gruppe starben.
In der Gruppe C zeigen die beigefügten Ziffern an, wieviele Myoglobingipfel auf der Serumkurve beobachtet werden. Der Patient S.A., ein 67jähriger Mann mit einem Vorderwandin-

farkt, in dessen Anamnese gehäufte Angina pectoris-Anfälle zu finden waren, zeigt einen Typ C3. Eindrucksvoll zeigt dieser Fall den Vorteil der Schnellinformation des pathologischen Geschehens durch das Myoglobin an. Bereits zwei Stunden nach Angina pectoris ist das Myoglobin schon stark erhöht, während die CK-NAC noch an der Normgrenze liegt. Etwa zwanzig Stunden nach der Angina pectoris hat das Myoglobin bereits seinen dritten Gipfel und fällt ab. Zu dem Zeitpunkt hat die CK-NAC gerade ihren ersten Gipfel gebildet.

Hinsichtlich der prognostischen Wertigkeit ist die Gruppe Dn auffällig. Die beiden Patienten, L.B., ein 63jähriger Mann, und M.E., eine 67jährige Frau, haben mehrfache Reaminationen in der Anamnese. Die CK nimmt keine excessiven Werte an. Das Myoglobin ist jedoch bereits nach sechs Stunden über 1600 ng/ml. Über 24 Stunden wird dieser hohe Serumwert gehalten bzw. überschritten. Das bedeutet pathologisch-anatomisch, daß während 24 Stunden beständig Myoglobin aus necrotischem Myokard freigesetzt wurde, der Infarkt sich also in der Zeit weiter ausdehnte.
Dieses Beispiel macht deutlich, daß in solchen Fällen die prognostische Aussagekraft des Myoglobins besser ist als die der CK-NAC. Denn, verglichen mit der Gruppe A und B, ist die CK-NAC vergleichsweise niedrig, trotzdem ist die Prognose der Patienten infaust.

Aus dem historischen Überblick in der Einleitung geht hervor, daß die Freisetzung von Myoglobin in die Zirkulation durch die Messung des Myoglobins im Serum oder Urin nachgewiesen werden kann. Immunologisch ist das Myoglobin des Myokards und der Skelettmuskulatur völlig identisch (28a). Trotz einer dadurch gegebenen, grundsätzlichen Vieldeutigkeit einer Myoglobinaemie, hat sie dennoch unter Hinzuziehung der klinischen Zeichen, der EKG-Veränderungen und der Enzymbestimmungen einen hohen Grad an Wahrscheinlichkeit bezüglich einer Myokardnekrose oder Myokardischaemie.

3. Zur Pathophysiologie der Myoglobinfreisetzung

Im Ablauf eines Myokardinfarktes lassen sich (22) histologisch folgende Stadien einteilen:

1. Entstehung einer myokardialen Ischaemie.
2. Daraus entstehendes Energiedefizit der Zelle.
3. Die Zelle verliert die metabolische Kontrolle.
4. Es kommt zum Auftreten eines zunächst reversiblen Zellschadens.
5. Bei Weiterbestehen der Ischaemie wird der Zellschaden irreversibel.
6. Zelltod.
7. Gewebsnekrose.

Parallel zu den morphologischen Alterationen lassen sich veränderte physiologische Parameter registrieren: Zunächst kommt es zum Elektrolytverlust der Zelle durch Versagen der über energiereiche Phosphate betriebenen, den Natrium-Kalium-Gradienten aufrecht erhaltenden Membranpumpe. Durch Verlust der metabolischen Kontrolle läßt sich die Freisetzung von Metaboliten unter anderem das Lactat nachweisen. Nach Zerstörung der Zellmembranen treten auch Makromoleküle aus, wie die Kreatinkinase mit Molekulargewichten um 80.000. Es ist anzunehmen, daß das Myoglobin mit einem Molekulargewicht 17.800 Dalton zeitlich zwischen der Freisetzung von Lactat und Kreatinkinase erfolgt.
Diese herrschende Vorstellung ist jedoch nicht unwidersprochen geblieben; so wird unter anderem die Freisetzung degenerierter Kardiomyozyten (26) oder deren Fragmente (5) diskutiert, von denen zellständige Proteine freigesetzt werden. Das zirkulierende Myoglobin wird teilweise in der Niere filtriert, wobei der Quotient aus Filtrakonzentration/Plasmakonzentration 0,75 beträgt (31). Im Unterschied dazu wird die CPK nicht durch renale Clearance entfernt, sondern wahrscheinlich durch das Retikuloendotheliale System. Dementsprechend zeigt der abklingende Plasmaspiegel der CK einen exponentiellen Verlauf (47).

Auch für das Myoglobin gibt es neben der renalen Exkretion einen biologischen Abbau (28a, S. 66).

Nach experimentellen Untersuchungen wird ca. ein Viertel des Myoglobins über den Urin ausgeschieden, während ca. drei Viertel in der Leber, der Milz und der Niere metabolisiert werden. Dabei wird die Hämgruppe ähnlich wie beim Hämoglobin zu Bilirubin abgebaut. Der Katabolismus des Globinanteiles ist nicht genau bekannt, wahrscheinlich kommt es unter der Wirkung cathepsin-ähnlicher proteolytischer Enzyme zur Entstehung von Protein-Fragmenten.

Von vielen Autoren (Tabelle 3) wird bestätigt, daß die Myoglobinaemie ein früher Indikator des Myokardinfarktes ist. Gegen die Versuche, die (54a, 61a) Myoglobinaemie als quantitativen Index für die Infarktgrößenapproximation zu verwenden, hat Roberts (47) sinngemäß folgende Bedenken: Die CPK mit 82.000 Daltons wird nicht renal eliminiert, sondern wahrscheinlich durch das RES abgebaut und ausgeschieden. Dabei zeigt es einen exponentiellen Abfall der Serumwerte. Das Serummyoglobin hingegen wird hauptsächlich renal eliminiert, und gerade die Zirkulation und die renale Funktion sind unter Infarktbedingungen veränderlich. Deshalb ist nach Roberts die Myoglobinaemie für die Abschätzung der Infarktgröße nicht ein so guter Anzeiger wie die CPK.

4. Faktoren, welche die Höhe des Myoglobinspiegels beeinflussen

Die Höhe des Myoglobinspiegels im Serum ist eine Resultante der Myoglobinfreisetzung aus ischaemischem Myokard und der Elimination des Myoglobins durch die Niere. Bei Myokardinfarkt lassen sich, insbesondere bei Vorliegen der Linksherzinsuffizienz, Schwankungen der Nierenfunktion (25) dokumentieren, die abhängig sind erstens von der Höhe des Filtrationsdruckes in den Glomeruli, der wiederum abhängig

ist vom Blutdruck im großen Kreislauf. Der Blutdruck im großen Kreislauf ist von der Pumpleistung des Herzens abhängig. Bei großen Infarktarealen läßt sich deshalb eine dazu umgekehrt proportionale Auswurfleistung erwarten. Da Myoglobin als niedermolekulare Substanz teilweise filtriert wird, dürfte der Quotient aus Filtrakonzentration/Plasmakonzentration, der normalerweise 0,75 beträgt (31), unter schwankenden Blutdruckverhältnissen konstant sein. Zum zweiten ist die Nierenfunktion abhängig von der Funktion des tubulären Apparates. Myoglobin wird durch die Tubuli teilweise rückresorbiert, es verhält sich renal ähnlich wie Hämoglobin, Glucose, Harnsäure, Aminosäuren und andere kleinmolekulare Proteine (8). Die tubuläre Funktion ist wiederum an normale Perfusionsbedingungen der Niere gebunden und diese kann bei Myokardinfarkt mit Linksherzinsuffizienz wesentlich herabgesetzt sein. Als Drittes ist der im Serum gemessene Myoglobinspiegel abhängig von der Größe des Infarktareales, die die Menge freigesetzten Myoglobins aus nekrotischem Herzmuskelgewebe bestimmt, sowie der Höhe des renalen Filtrationsdruckes. Deshalb wurde verschiedentlich versucht, den sogenannten wahren Serummyoglobinwert zu bestimmen.

Haellgren et al. (21b) untersuchten die renale Elimination des $ß_2$-Mikroglobulins, eines Proteins mit niedrigem Molekulargewicht, ähnlich dem Myoglobin. Sie konnten zeigen, daß der Serumspiegel des $ß_2$-Mikroglobulins für die mäßig eingeschränkte Nierenfunktion ein besserer Parameter ist als das Serumkreatinin. Dies geschah durch serienmäßige $ß_2$-Mikroglobulinbestimmungen nach Myokardinfarkt. Es ergab sich, daß die Einschränkungen der GFR = Glomeruläre Filtrationsrate nach Myokardinfarkt oft schnell und reversibel geschieht. Sie versuchten, den erhöhten Serummyoglobinspiegel an eine normale GFR anzupassen. Dies geschieht bei gemessenem erhöhten $ß_2$-Mikroglobulinspiegel durch Paralleltransformation an einen normalen $ß_2$-Mikroglobulinspiegel von 2,4 mg/Liter. Durch dieses Vorgehen wird es möglich,

eine korrigierte Serummyoglobinkurve darzustellen. Diese erlaubt es zum Beispiel, das späte Einsetzen eines Myoglobingipfels ohne klinische Zeichen eines Reinfarktes durch renale Funktionseinschränkung zu erklären. Gleicherweise wird so eine anhaltende abnorme Myoglobinaemie durch die nachgewiesene eingeschränkte Nierenfunktion erklärbar.
Der Einfluß der Nierenfunktion auf den Serummyoglobinspiegel nach Myokardinfarkt bildet auch den Hintergrund für die kontroverse wissenschaftliche Diskussion, ob das Serummyoglobin für die Berechnung der Infarktgröße geeignet sei.
Stone veröffentlichte (54g) 1978 einem Artikel über experimentelle Myokardinfarkte an Hunden unter dem Thema "Myoglobinemia is an early and quantitative index of acute myocardial infarction". Er konnte demonstrieren, daß der Gipfelwert des Serummyoglobins mit der histologischen Infarktgröße korrelierte.
Auch Willerson et al. (61a) berichten über experimentelle Infarkte an Hunden durch proximale LAD-Occlusion, bei denen sie eine Korrelation zwischen dem Myoglobingipfelwert und der histologischen Infarktgröße nachweisen konnten.
Es gibt zwei grundsätzlich verschiedene Formen der Infarktentstehung:

1. der diffuse Infarkt, wie er bei der Koronarsklerose zu erwarten ist;
2. die Koronarembolie bei fehlender Kollateralisierung.

Die Hundeversuche zeigen, daß es sich bei der Koronarembolie um eine einphasige Freisetzung von intrakardialem Protein handelt.

Trotz der angerissenen Problematik gingen die Bemühungen weiter, die Myoglobinaemie für die Berechnung der Infarktgröße heranzuziehen.
Sylven (55a) griff die Arbeiten von Koskelo (36) auf und kam zu folgendem Resultat:
Die untersuchte Ausscheidungskinetik nach Injektion von radioaktiv markiertem Humanmyoglobin bei sechs Probanden zeigte drei differente Eliminationsraten:

1. Verteilungsphase mit HWZ 20 Min.
2. Eliminationsphase mit 3 Stunden, 20 Min.
3. Phase, 18 Stunden, 30 Min.

Nach sechs Stunden erschienen 60 % der zugeführten Radioaktivität im Urin, davon waren 80 % nicht proteingebundenes ^{125}Jod, während 10 % proteingebunden waren. Die Schwierigkeit, die oben erwähnten Daten für den akuten Myokardinfarkt anzuwenden, besteht nun darin, daß die Daten der Myoglobinelimination aus dem Serum nach akutem Myokardinfarkt wesentlich höher lagen. Zum Beispiel drei Stunden und zwanzig Stunden statt 20 Minuten und drei Stunden, 20 Minuten. In der Untersuchung von Sylven (55a) war die Elimination des Serummyoglobins eines Patienten mit einem Serumkreatinin von 165 u mol/L eindrucksvoll auf die Hälfte vermindert. Die Abhängigkeit des Serummyoglobins von der Nierenfunktion ist auch nach diesen Untersuchungen ein Nachteil für die Benutzung des Serummyoglobins als eines Anzeigers für die Menge des infarzierten Myokards.

Aus den Untersuchungen von Sylven lassen sich für eine Infarktgrößenapproximation folgende Voraussetzungen ableiten: Die initiale Transferrate des Myoglobins vom Serumkompartiment in den Extravasatraum mit 2,4 %/Min. ist etwa fünfzigmal so schnell als die Eliminationsrate. Deshalb sollte am besten in dieser frühen Phase eine mögliche Infarktgrößenapproximation erfolgen. Einzuwenden bleibt, daß unter klinisch praktischen Gesichtspunkten dies nur in Einzelfällen zu realisieren ist, da, wie auch unsere Myoglobinbestimmungen zeigen, Serummyoglobingipfelwerte schon rasch nach Beginn der Angina pectoris (2,5 - 5,0 Stunden) auftreten können. Nur in den seltensten Fällen befindet sich ein Patient mit Angina pectoris zu diesem Zeitpunkt schon in der Klinik, so daß die Verwirklichung dieser Empfehlung in den meisten Fällen entfällt.

Unter Berücksichtigung eben dieser Einwände haben wir bei unserem vorliegenden Material zwar eine Infarktgrößenapproximation anhand verschiedener Modelle, so dem von (73) Shell

und Sobel und einem eigenen entwickelten offenen Modell mit mehreren Kompartimenten durchgeführt. Wir haben aber bewußt auf eine Darstellung und Diskussion verzichtet, weil die vorher gemachten Einwände ein solches Vorgehen als spekulativ bei einer Infarktgrößenapproximation erscheinen lassen.

Tommaso et al. (57) wählten für eine Studie Myokardinfarktpatienten mit normaler Nierenfunktion und einem hämodynamisch unkomplizierten Infarktverlauf aus. Sie verglichen die Fläche, die durch die Myoglobinkurve und die Normgrenze auf der Serumkurve umschlossen wird, mit der Infarktgröße, die durch die CPK ermittelt wurde, und fanden eine sehr gute Korrelation beider Werte.

5. Das Myoglobin im diagnostischen Kontext des Myokardinfarktes

Es wurden auch weitere Enzyme für die Infarktgrößenapproximation herangezogen. Witteveen et al. (67) untersuchten die LDH, -HBDH, GOT, CPK und PHI und fanden folgende Zeiten der maximalen Plasmaenzymaktivität LDH = 37,7 $\pm$ 6,3 Stunden; α-HBDH = 39,1 $\pm$ 7,0 Stunden; GOT = 27,6 $\pm$ 4,9 Stunden; CPK = 22,9 $\pm$ 5,4 Stunden und PHI = 33,3 $\pm$ 5,3 Stunden. Ein Vergleich mit den entsprechenden Myoglobinwerten auf Tabelle 3 zeigt, daß die Myoglobinwerte wesentlich kürzer sind. Diese kürzeren Zeiten sind für Intensivstationen wichtig, um durch frühe therapeutische Intervention die Infarktgröße zu reduzieren (67), und um durch frühe Diagnostik die Basis der Kosten-Effizienz zu verbessern (59). Das Enzym, das für die Approximation der Infarktgröße am meisten untersucht wurde, ist die CPK und sein Isoenuym MB (68). Demgegenüber erlaubt die Höhe der Leukozyten nur eine grobe Abschätzung.

Abschließend noch ein kurzer Hinweis auf andere diagnostische Verfahren, die einen Myokardinfarkt nachweisen bzw. seine Größe abschätzen lassen.

Zunächst die szintigraphischen Methoden. Die Aufnahme des Thallium-201 durch das Myokard (71) ist gebunden an ein aktives NaKa-ATP-Ase-Transportsystem. Areale mit myokardialer Ischaemie oder Infarzierung können den Tracer nicht aufnehmen. Bei Patienten, die innerhalb von sechs Stunden nach dem Einsetzen der Symptome szintigraphiert werden, können "kalte Flecken" von transmuralen oder subendokardialen Infarkten fast 100prozentig festgestellt werden.
Das myokardiale imaging weist auch Infarkte nach, die früher abgelaufen sind, zum Beispiel durch die Bestimmung des Prozentsatzes des linken Ventrikels, der akinetisch ist, und durch die Bestimmung der linksventrikulären Ejektionsfraktion.
Die Höhe serologischer Parameter, wie des Myoglobins und der CK-NAC, ist nur für das aktuelle Ereignis aussagekräftig. Trotz geringer Serumwerte kann die Langzeitprognose eines Patienten schlecht sein, weil das Herz durch frühere Infarkte vorgeschädigt ist. Deshalb ist es sinnvoll, mehrere klinische Untersuchungen zu kombinieren.

Die Technetium-99m-Pyrophosphatszintigraphie nutzt die Erscheinung, daß kristallines Kalzium in irreversibel geschädigten Myokardzellen deponiert ist, zum Nachweis dieser Zellen aus. Gegenwärtig kann die ^{99m}Tc-PYP-Szintigraphie (69) angewendet werden für die Approximation des akuten transmuralen anterioren oder anterolateralen Infarktes unter Benutzung einer zweidimensionalen Abschätzung. Derzeit ist die Infarktgrößenabschätzung des akuten inferioren und des subendokardialen Infarktes problematisch, da Geräte für eine dreidimensionale Messung bisher nicht vorhanden sind. Eine Einschränkung für die Technik ist auch die lange Zeitspanne bis zu einem positiven Ergebnis. Dieses wird oft erst drei bis vier Tage nach dem Myokardschaden erhalten.

Ein weiteres Verfahren ist der Gebrauch elektrokardiographischer Parameter zur Infarktgrößenabschätzung, das ST-Segment Mapping (70). Eine Hauptbegrenzung dieser Technik

ist, daß sie nur benutzt werden kann bei Patienten mit transmuralen Infarkten, der anterioren oder anterolateralen Portion des linken Ventrikels. Sie kann auch nicht benutzt werden bei Linksschenkelblock.
Die besten Hinweise auf die Größe des abgelaufenen Infarktes nach dem Infarktereignis gibt die Darstellung der hypokinetischen oder akinetischen oder paradox beweglichen Zonen im Koronarangiogramm. Dies stellt für den akuten Infarkt natürlich keine diagnostische Maßnahme dar. Möglicherweise kann echokardiographisch, durch einen zweidimensionalen Sektor oder durch szintigraphische Verfahren, die regionale Hypokinesien der Wandbewegung erfassen, eine Infarktgrößenapproximation erfolgen.
Bertram (71) ist der Meinung, daß die klinische Einführung des tomographischen gamma imaging eine gute Korrelation der Infarktgröße und des totalen lebensfähigen Myokards durch die Tracer erlauben würde.

Unter Beachtung der speziellen Einsatzmöglichkeiten wie auch der Beschränkungen der einzelnen Verfahren, steht damit ein Netzwerk verschiedener Untersuchungsverfahren zur Verfügung, das eine Klassifikation der Infarktgröße durchaus ermöglicht.
In diesem Netzwerk käme der Bestimmung von Serumparametern wie dem Myoglobin und der CK eine wichtige, aber nicht die einzige diagnostische Bedeutung zu.

E. ZUSAMMENFASSUNG

Erhöhtes Serummyoglobin ist ein rascher Indikator des Myokardinfarktes. Durch systematische Beobachtungen an Serummyoglobinkurven haben wir festgestellt, daß die Freisetzungskinetik des Myoglobins diejenige der CK-NAC in Subtypen aufteilt. Die Gruppen der CK-Freisetzung nach Mathey (42) A, B und C stehen für einen monophasischen einen prolongierten und für einen intermittierenden Infarktverlauf.
Die diesem Infarktverlauf entsprechenden Myoglobingipfel sind im Serum rascher nachweisbar, als die der CK-NAC, und erlauben deshalb früher eine diagnostische Aussage.
Es werden die pathologischen und klinischen Parameter, die die Höhe der Myoglobinaemie beeinflussen, diskutiert.
Auf die besondere Problematik der Infarktgrößenapproximation unter Verwendung pathologischer Myoglobinspiegel wird eingegangen.
Ein abschließender Hinweis auf andere Verfahren des Myokardinfarktnachweises bzw. der verschiedenen Versuche der Infarktgrößenapproximation macht deutlich, daß im diagnostischen Kontext dem Nachweis des Myoglobins und der CK eine wichtige, aber nicht die einzige diagnostische Bedeutung zukommt.

F. ABBILDUNGEN UND TABELLEN

Abb. 1 Myoglobin Radioimmunoassay - Standardkurve
Abb. 2 Infarkt-Typologie nach Hanrath
Abb. 3 Modifizierte Serumtypen
Abb. 4 Serumkurve A1 - V.H., ♂ 33 J., VW-Infarkt
Abb. 5 Serumkurve A1 - A.O., ♂ 38 J., VW-Infarkt
Abb. 6 Serumkurve B2 - D.W., ♂ 73 J., VW-Infarkt
Abb. 7 Serumkurve C1 - W.E., ♂ 49 J., HW-Infarkt
Abb. 8 Serumkurve C1 - K.J., ♀ 63 J., HW-Infarkt
Abb. 9 Serumkurve C1 - N.O., ♀ 64 J., VW-Infarkt
Abb. 10 Serumkurve C2 - W.E., ♂ 51 J., HW-Infarkt
Abb. 11 Serumkurve C2 - N.O., ♂ 62 J., HW-Infarkt
Abb. 12 Serumkurve C2 - W.A., ♂ 67 J., VW-Infarkt
Abb. 13 Serumkurve C2 - W.U., ♂ 68 J., VW-Infarkt
Abb. 14 Serumkurve C3 - S.A., ♂ 67 J., VW-Infarkt
Abb. 15 Serumkurve Di - R.H., ♀ 65 J., VWS-Infarkt
Abb. 16 Serumkurve Di - L.S., Innenschichtalteration
Abb. 17 Serumkurve Dm - B.E., ♂ 42 J., VW-Infarkt
Abb. 18 Serumkurve Dm - M.A., ♂ 70 J., HW-Infarkt
Abb. 19 Serumkurve Dm - B.E., ♀ 65 J., VW-Infarkt
Abb. 20 Serumkurve Dn - M.E., ♀ 67 J., HW-Infarkt
Abb. 21 Serumkurve Dn - L.B., ♂ 63 J., Div. Reaminationen

Tab. 1 Klinische Daten der Patienten
Tab. 2 Normalwerte des Myoglobins im Serum
Tab. 3 Myoglobin und CPK im Serum nach akutem Myokardinfarkt
Tab. 4 Myoglobinaemie bei verschiedenen Erkrankungen
Tab. 5 Übersicht über die untersuchten Serumkurven und ihre Typologie

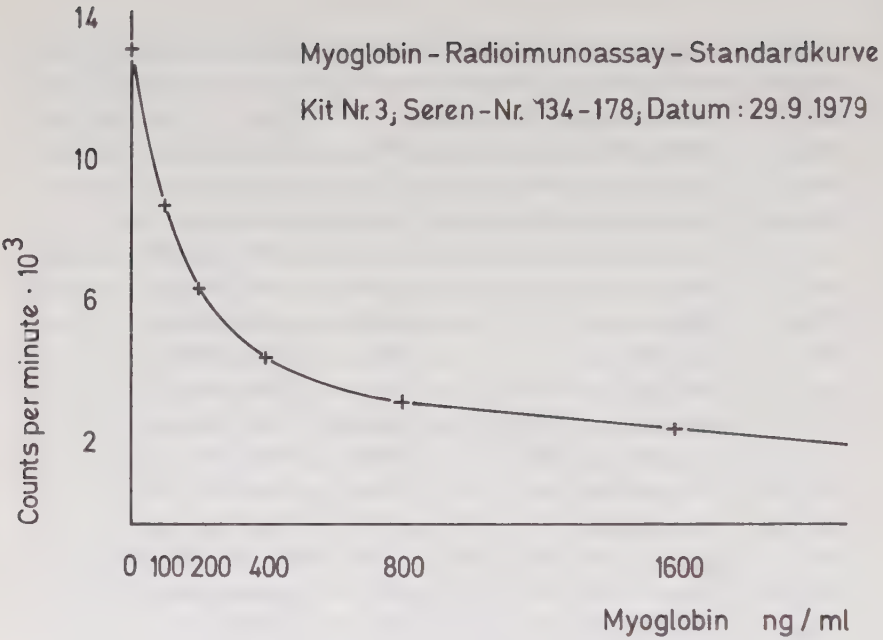

Abbildung 1: Myoglobin-Radioimmunoassay - Standardkurve

Der Radioimmunoassay der Fa. Sorin Biomedica (39) enthält die oben angegebenen Myoglobinkonzentrationen. Gemäß der mitgelieferten Vorschrift wurden im Doppelansatz die den einzelnen Konzentrationen entsprechenden Counts/Minute ermittelt und gegen die entsprechenden Konzentrationen aufgetragen.

Kreatinkinase-Freisetzung beim Akuten Myokard Jnfarkt. Typologie nach Hanrath (42)

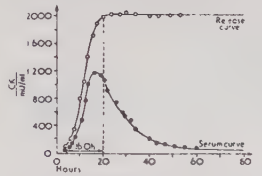

FIG. 1 *CK serum and release curves in a representative case (Case 14) from group A. Serum CK activity rises steeply, has early single peak, and a mono-exponential decline thereafter. With the early decline of the serum curve the release curve flattens 16 hours after the serum curve exceeds 40 mU/ml, indicating that no further release of myocardial CK occurred. Post-mortem examination showed a large, homogenous infarction, suggesting that the CK release was from myocardial cells that had all died at the same time.*

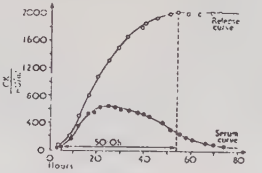

FIG. 2 *CK serum and release curves in the representative case (Case 14) from group B. The serum CK curve rises slowly and the CK release time is prolonged to 50 hours. Post-morten examination showed a laminar type of infarction.*

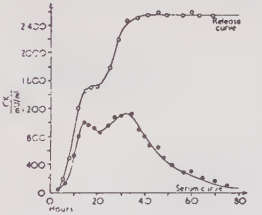

FIG. 3 *Changes in CK serum and release curves in a representative case (Case 8) in group C. 60 hours after onset of pain there is a second peak in the still raised serum CK activity. This was associated with severe chest pain, and a following rise in the release curve reflects an increase of the infarction.*

Abbildung 2

Abbildung 2: Die Serumkurven A, B und C der CK nach Hanrath (42) und ihre dazu gehörigen CK-Freisetzungskurven

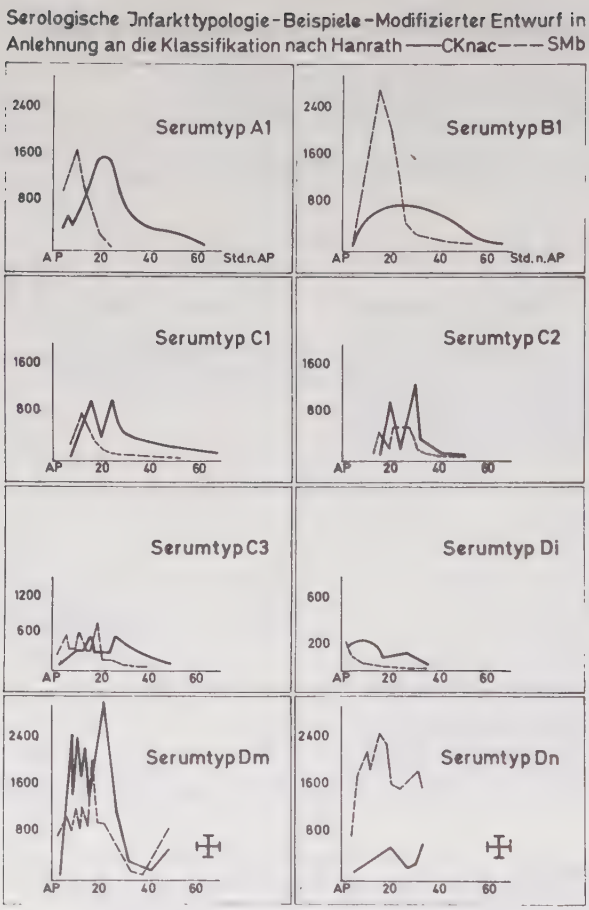

Abbildung 3: Die Serumkurven des Myoglobins (ng/ml) und der CK-NAC (IU/L) nach akutem Myokardinfarkt. Die Gruppen A bis C nach Hanrath wurden je nach beobachteten Myoglobingipfeln in Subtypen eingeteilt. Die Gruppen Di (Innenschichtveränderung), Dm (multiple Gipfel) und Dn (nicht klassifizierbar) wurden neu eingeführt.

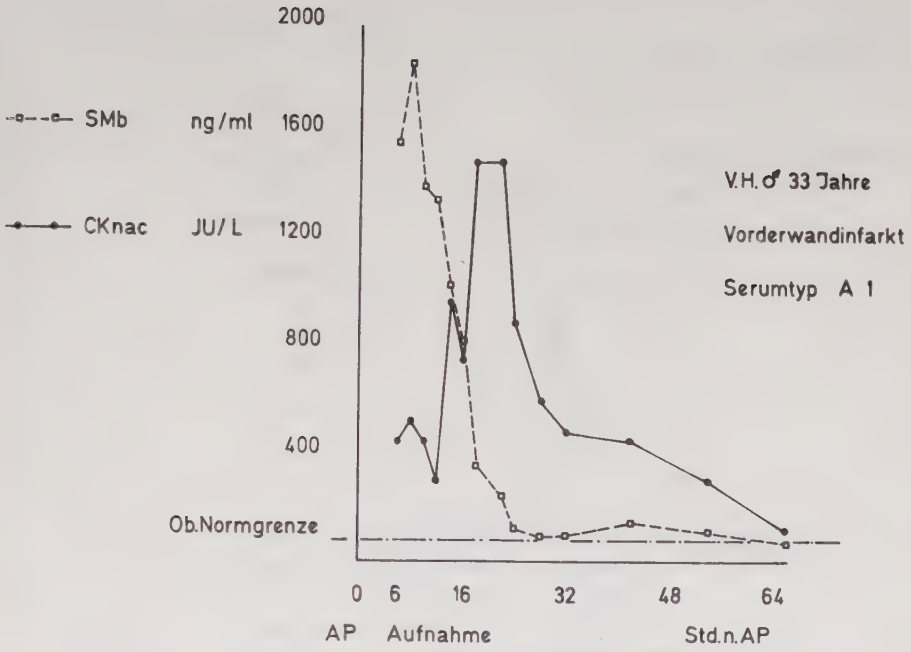

Abbildung 4: Serumkurven des Types A1 für das Myoglobin und die CK-NAC nach akutem Myokardinfarkt. RR bei der Aufnahme 105/80, Leukozyten 22.800, CPJ = 6,32, Risikofaktoren: zerebrale Krämpfe, Fußballspiel, Kardioversion.

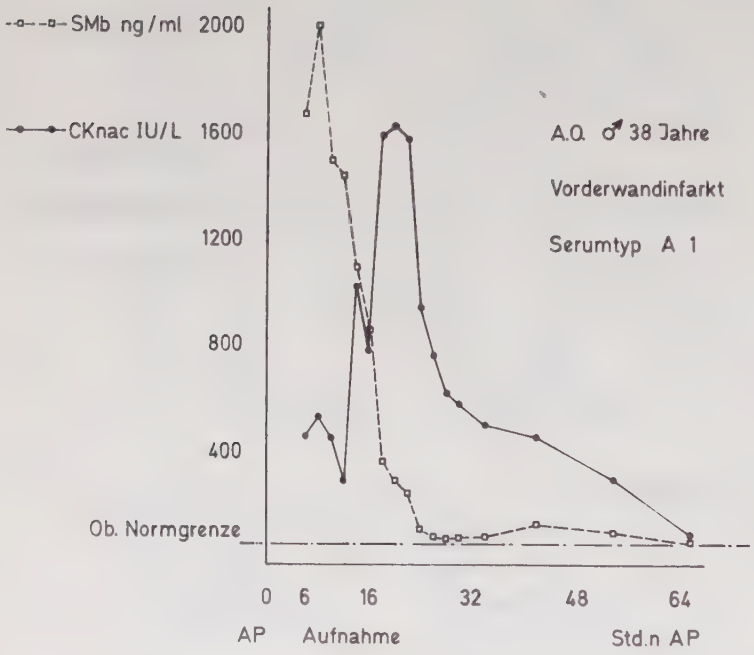

Abbildung 5: Serumkurven des Types A1 für das Myoglobin und die CK-NAC nach akutem Myokardinfarkt.

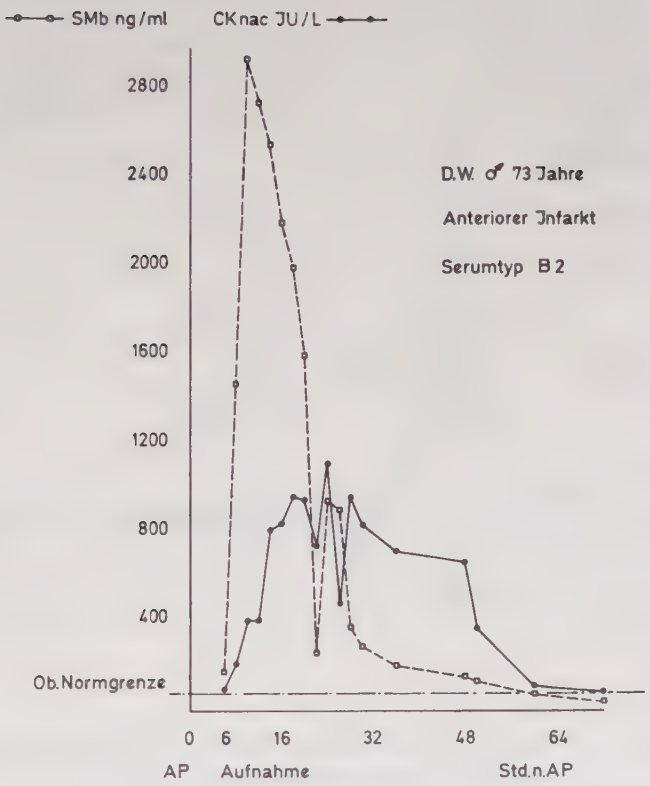

Abbildung 6: Serumkurven des Types B2 für das Myoglobin und die CK-NAC nach akutem Myokardinfarkt.
Es entwickelte sich bei dem Patienten ein anteroseptaler Vorderwandinfarkt.

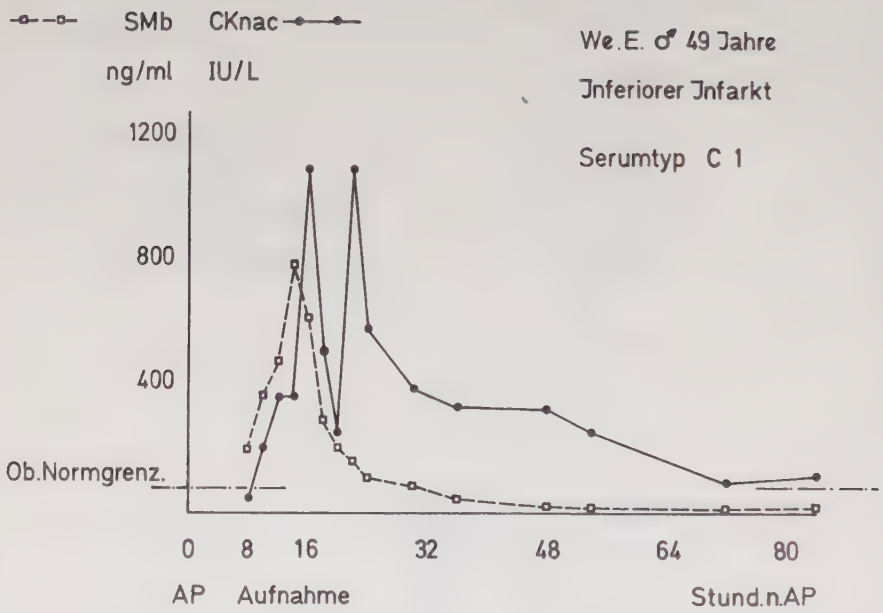

Abbildung 7: Serumkurven des Types C1 für das Myoglobin und die CK-NAC nach akutem Myokardinfarkt.
RR bei der Aufnahme 120/90, Leukozyten 14.200, CPJ 4,16, Risikofaktoren: Hypertonie.

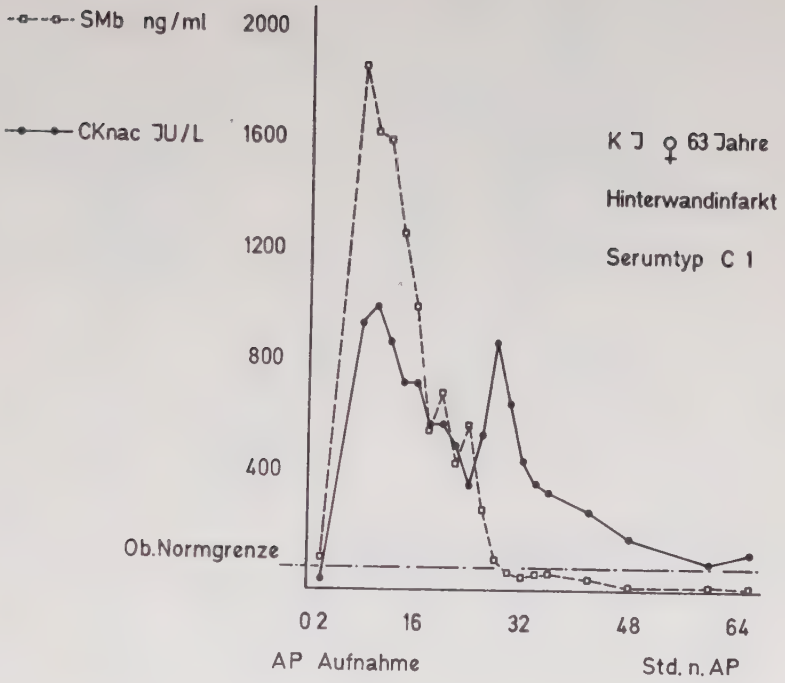

Abbildung 8: Serumkurven des Types C1 für das Myoglobin und die CK-NAC nach akutem Myokardinfarkt.
RR bei der Aufnahme 150/100, Leukozyten 13.300, CPJ 8,11. Es entwickelte sich ein Lungenoedem.

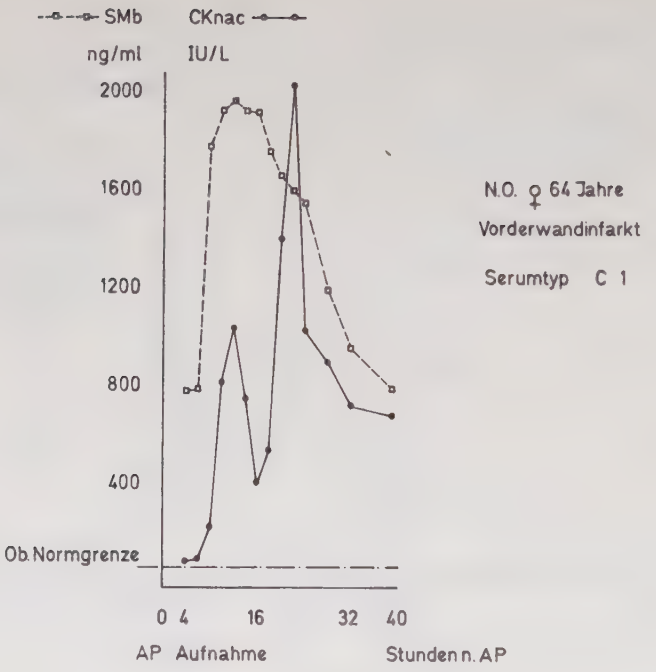

Abbildung 9: Serumkurven des Types C1 für das Myoglobin und die CK-NAC nach akutem Myokardinfarkt.

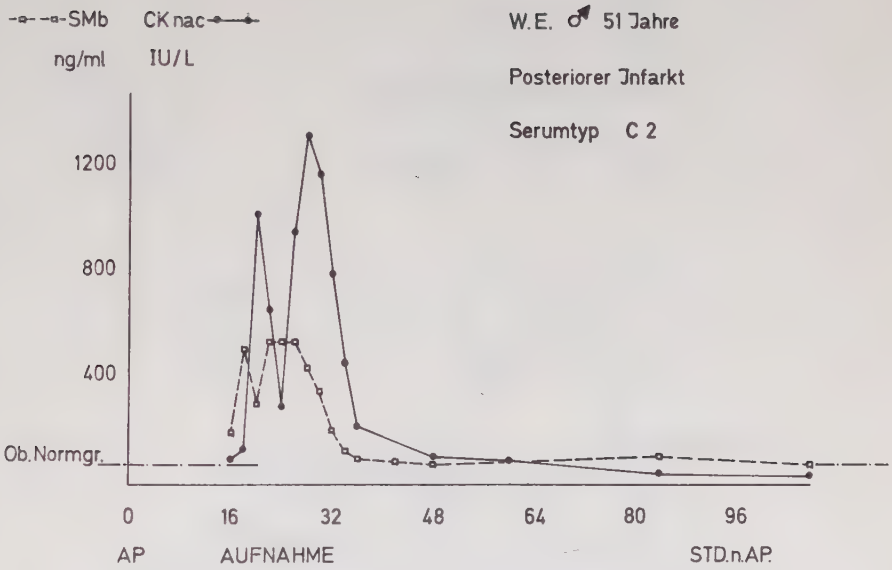

Abbildung 10: Serumkurven des Types C2 für das Myoglobin und die CK-NAC nach akutem Myokardinfarkt. RR bei der Aufnahme 160/100, Leukozyten 14.300, CPJ 3,14. Anginaanfälle in der Anemnese. Risikofaktoren: Hypertonie.

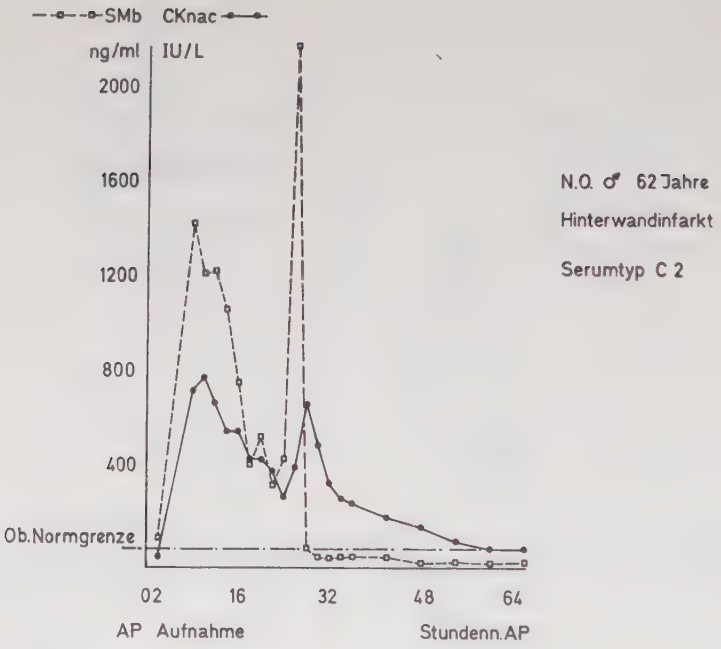

Abbildung 11: Serumkurven des Types C2 für das Myoglobin und die CK-NAC nach akutem Myokardinfarkt.

W. A. ♂ 67 Jahre

Vorderwandinfarkt

Serumtyp C 2

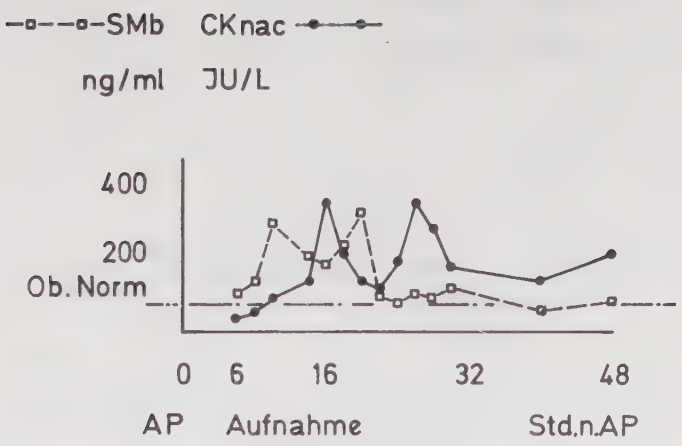

Abbildung 12: Serumkurven des Types C2 für das Myoglobin und die CK-NAC nach akutem Myokardinfarkt. RR bei der Aufnahme 160/100, Leukozyten 8.100, CPJ 7,04. Das Herz war vergrößert. Anginaanfälle waren in der Anamnese. Risikofaktoren: Hypertonie, Adipositas, Nikotin.

W.U. ♂ 68 Jahre

Vorderwandinfarkt

Serumtyp C 2

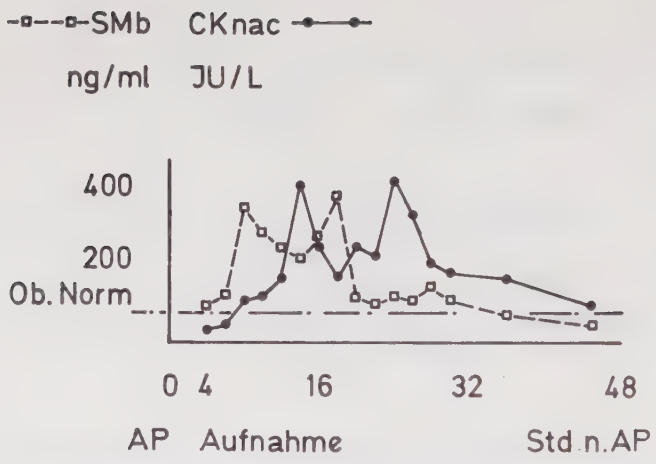

Abbildung 13: Serumkurven des Types C2 für das Myoglobin und die CK-NAC nach akutem Myokardinfarkt.

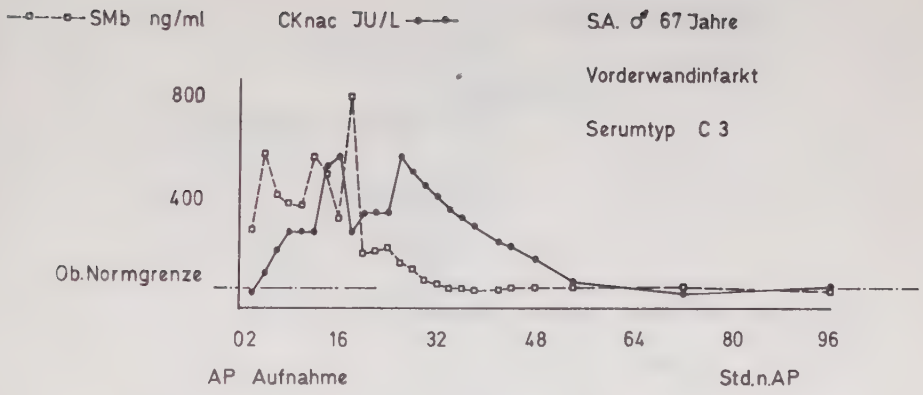

Abbildung 14: Serumkurven des Types C3 für das Myoglobin und die CK-NAC nach akutem Myokardinfarkt. RR bei der Aufnahme 220/140, Leukozyten 18.700, CPJ 5,75.

R.H. ♀ 65 Jahre

VW - Innenschichtischaem.

Serumtyp Di

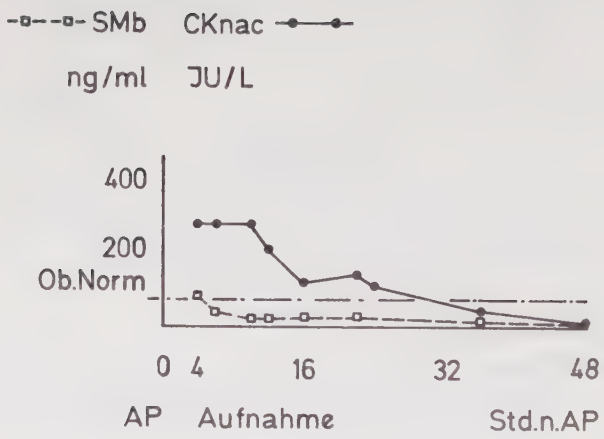

Abbildung 15: Serumkurven des Types Di für das Myoglobin und die CK-NAC nach akutem subendokardialem Myokardinfarkt.
RR bei der Aufnahme 150/100, Leukozyten 9.700, CPJ 6,31, Risikofaktoren: Hypertonie.

L.C.

Innenschichtalteration

Serumtyp Di

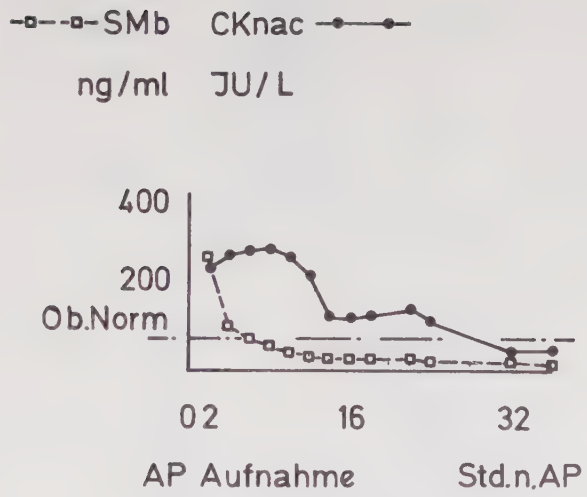

Abbildung 16: Serumkurven des Types Di für das Myoglobin und die CK-NAC nach akutem Myokardinfarkt.

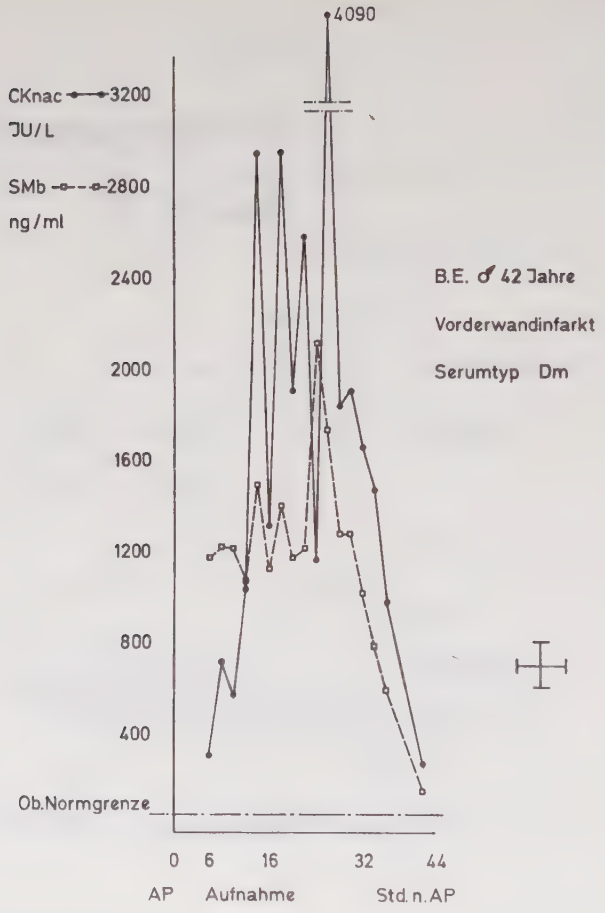

Abbildung 17: Serumkurven des Types Dm für das Myoglobin und die CK-NAC nach akutem Myokardinfarkt. RR bei der Aufnahme 160/80 (100/80), Leukozyten 14.500, CPJ 7,47. Es fanden sich Anginaanfälle in der Anamnese.

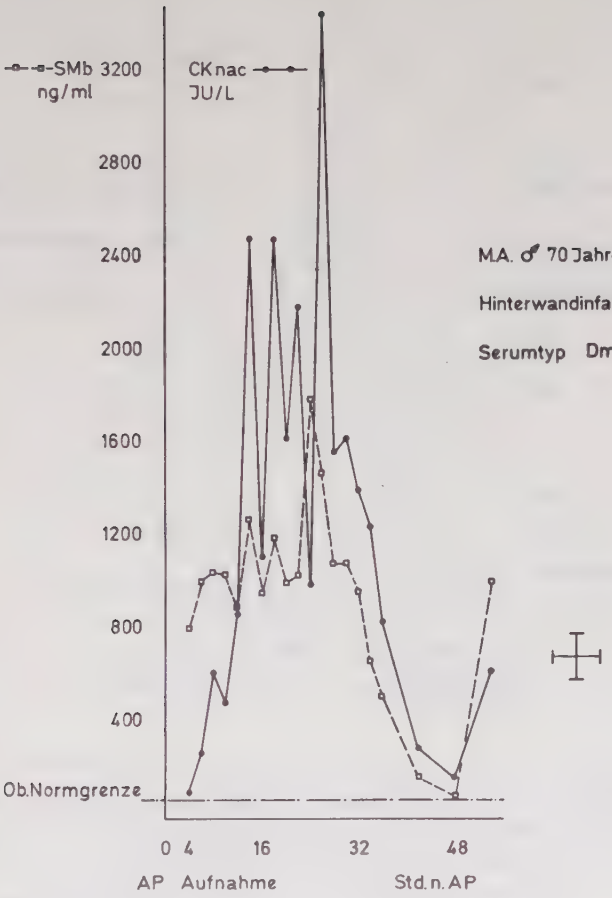

Abbildung 18: Serumkurven des Types Dm für das Myoglobin und die CK-NAC nach akutem Myokardinfarkt.

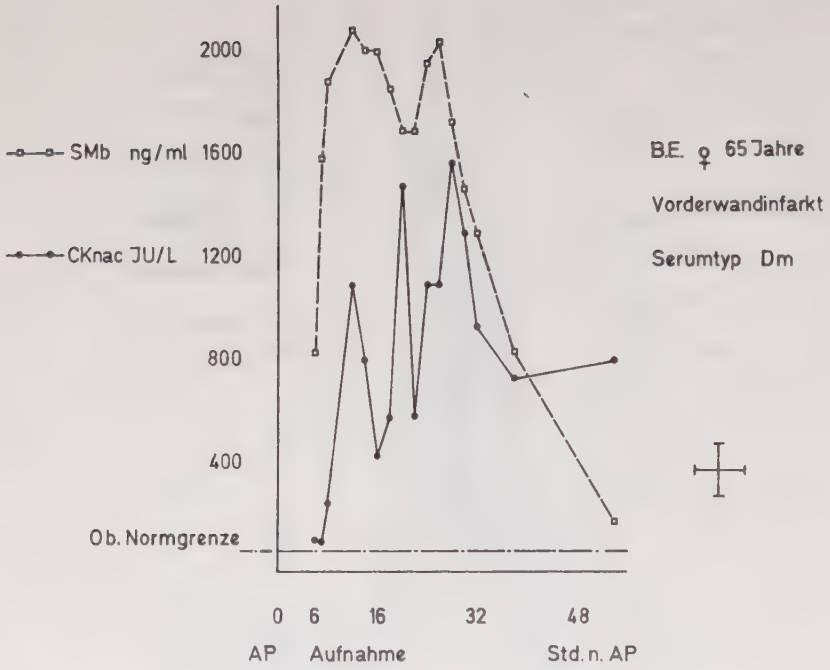

Abbildung 19: Serumkurven des Types Dm für das Myoglobin und die CK-NAC nach akutem Myokardinfarkt. Es fand sich bei dem Patienten eine Leukozytose mit 17.000, eine Herzvergrößerung, ein interstitielles Oedem, Anginaanfälle in der Anemnese. Der CPJ betrug 12,02.

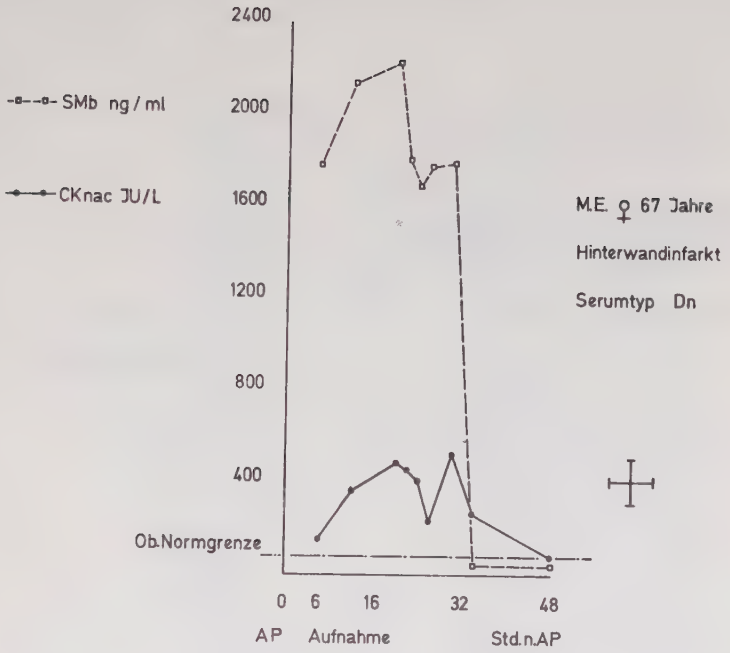

Abbildung 20: Serumkurven des Types Dn für das Myoglobin und die CK-NAC nach akutem Myokardinfarkt. RR bei der Aufnahme 130/100, Leukozyten 10.100, CPJ 9,50, mehrfache Reaminationen, Risikofaktoren: Adipositas, Nikotin.

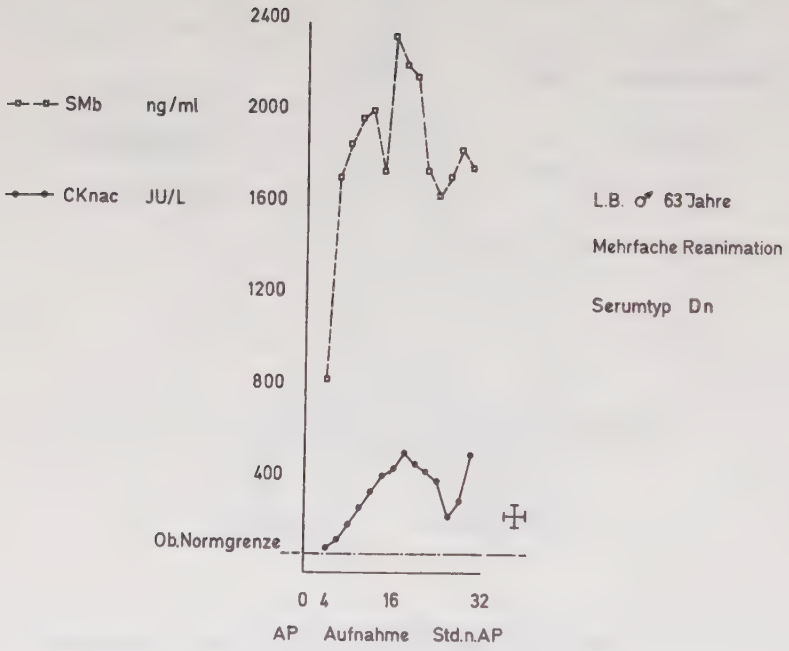

Abbildung 21: Serumkurven des Types Dn für das Myoglobin und die CK-NAC nach akutem Myokardinfarkt.

Tab. 1: Klinische Daten der Patienten

Tabelle 1. Klinische Daten der Patienten

Patient	Gesch.	Alter	Infarkt-Typ	t.trans. s-sube	RR bei Aufnah.	Bewertg. Bemerk.	Leukoz. max.	Herzgr. N, V? v	Lungen N, VS Jö, Lö	Dn/Rez. Arrg-A #Arrg	CPJ	Angina	Aufnah.	Perikard Erguss	Ekg ST-Anhebg	R-Verlust	Risiko-faktor	Blutgrp.	Serum-Typ
V.H.	♂	33	V W ant.sept.	t	105/80		22800	V?/N	VS	#	6,32	9.7.79 12.30		-	8	gesamt VW	Cerebrov. Fußballs Defibrill.	A Rhpo.	A1
D.W.	♂	73	V W ant.sept.																B2
W.E.	♂	49	H W inf.post.	t	120/90		14200	N	N	R	4,16	2.6.79 4⁰⁰	10⁰⁰		4	n.b.	Hyperto.		C1
K.J.	♀	63	H W div.post.	t	150/100	Lungen Oedem	13300	V	LÖ	A	8,71	1.6.79 14⁰⁰			?	?			C1
W.E.	♂	51	H W post.lat.	t	160/100		14300	N	N	A	3,14	11.5.79 2⁰⁰	18³⁰		7	-	Nikotin		C2
W.A.	♂	67	V W ant.lat.		160/100		8100	V	N	A	7,04	17.7.79 9⁰⁰	14⁰⁰		20	VWgerz.	Hyperto. Adipositas Nikotin		C2
S.A.	♂	67	V W	t	220/140		18700	N	VS	AA	5,75	15.5.79 15⁰⁰	18⁰⁰		38	VWges.			C3
R.H.	♀	65	V W ant.lim.	s	150/100		9700	V?	JÖ	A	6,31	9.7.79 16⁰⁰					Hyperto.		Di
B.E.	♂	42	V W inf.lat.	t	160/80 100/60	Reanim. 28.5.79 †	14500	V	VS	A	7,47	19.5.79 20⁰⁰			fehlt	fehlt			Dm
B.E.	♀	65	V W				17000	V	JÖ	A	12,02								Dm
M.E.	♀	67	H W post.inf.	t	130/100	mehrfa. Reanim. †	10100	V	LÖ	A/R	9,50	26.6.79					Adipositas Nikotin.		Dn

Tab. 2: Normalwerte des Myoglobins im Serum

Tabelle 2 Normalwerte des Myoglobins im Serum

Verfasser		n	Wertebereich ng/ml	Mittelwert ng/ml	Kollektiv- Bemerkungen
Aldor	(3)		16 - 81		am häufigsten: 35–50
Deltour	(14)	50	6 - 85	$\bar{m}$=46,5	δ=24ng/ml
Haellgren	(21b)	99		44 ± 36	gesunde Blutspender
Hansen	(20)	43	12 - 76	34 ± 17	Frauen
		51	19 - 92	47 ± 15	Männer
Jutzy	(27a)	150	3,9 - 88	20,9 ± 23,9	Normalpersonen
Kaiser	(29)	50	24 - 74	50,5	gesunde Probanden
			bis 90		
Klocke	(34)		5 - 75	25 ± 23	
Malvano	(39)	98	5 - 76	25	gesunde Personen
Miyoshi	(43)	120	1 - 28	13,1 ± 6,1	keine Geschlechtsdifferenz.
Nishikai	(44)	33	4 - 77	33,3 ± 19,8	
Rosano	(48a)	32		21 ± 10	Frauen
		17		37 ± 13	Männer
Reichlin	(46a)		5 - 75	25 ± 23	
Stone	(54d)		6 - 85	31 ± 1,3	
	(54a)		6 - 85	28,9 ± 17,3	
eigene Arbeiten		24		31,6 ± 23	Frauen
		26		32,4 ± 20,8	Männer
			bis 76		am häufigsten: 10 - 40

Tab. 3: Myoglobin und CPK im Serum nach akutem Myokardinfarkt

Tabelle 3 Myoglobin und CPK im Serum nach Akutem Myokardinfarkt

Verfasser		SMb 1ter pathol. Wert: Std.	SMb Höhe des 1ten Wertes ng/ml	CPK 1ter pathologis. Wert: Std.	SMb Peak/ Maximum nach: Std.	SMb Peak Wert ng/ml	CPK Peak nach: Std	SMb Rück-kehr zur Norm: Std	CPK Rück-kehr zur Norm: Std
a) Zeitangaben (Std.) nach Angina pectoris									
Aldor	(3)	2-4		7-9	8-10			18-20	50
Bernard	(6)	3-3,5							
Haeltgren	(21a,b)	3-4			8-12				
Stuart	(56)	4-7	46-200		7-10	152-880	17-33		
Hiramori	(23)	4	>150		10,3±4,8	1146±823		HWZ 67±1,3	
Jutzy	(27a)	2-18			9-12	x̄ = 1354			
Kaiser	(29)	3,3±1,4	250±95	6,2±1,9	8,8±2,8	506±194	20,0±7,8		
Klocke	(34)					1390±1350		24-36	
Miyoshi	(43)	6-12				1162±287,9		72-96	
Nishikai	(44)				8-12		20-30	18-24	48-72
Reichlin	(46a)					1512±1345			
Roberts	(47)	2-4		3-6					
		20% 1Std		0% 1Std					
Sylvén	(55a,b)	90% 6Std	400±96	90% 9Std	9,4±1,0	2800±360	23,0±1,8		
eigene Arbeiten		4,96		8,14	7,7				
b) Zeitangaben (Std.) nach stationärer Aufnahme									
Stone	(54a,b)	12	561±111		8-12			12	
Stone	(54e,f)	4	528±76					24-36	
Tommaso	(57)	3,88±0,64			6,88±2,30	511±440		23,6±7,1	
Varki	(59)	6-8	172±124,9						

Tab. 4: Myoglobinaemie bei verschiedenen Erkrankungen

Tabelle 4 Myoglobinaemie bei verschiedenen Erkrankungen

Verfasser		Erkrankung	n	SMb(ng/ml)
		I.Trauma und Ischaemie		
		arterielle Ischaemie/Extremität.		
Jutzy	(27a)	Myokardinfarkt		250 - 9950
		Drucknecrose/Koma		
		Chirurgische Eingriffe		
Rosano	(48b)	Cardioversion	4	100 - 600
Stefanini	(53)	Plötzlicher Coronararterienvers.		140 - 300
Jutzy	(27a)	nach i.m. Injektion?		
eigene Unters.		Polytrauma	4	610 ± 204
dto		Reanimation ohne Infarkt	2	215 ± 35
		II.Überanstrengung		
Demos	(15)	Training	21	300 - 3600
Demos	(15)	dto akute Rhabdomyolyse	11	4500 - 37500
Olerud	(45)		337	370 - 21900
		Krampfleiden		
		III.Myositissyndrome		
eigene Unters.		Myopathie/Myositis	10	463 ± 315
Kagen	(28d)	Dermatomyositis	48	10.000 - 108.000
dto	(28d)	Polymyositis	23	300 - 400.000
Nishikai	(44)		53	> 80
Bombardieri	(10)		1	350
Adornato	(2)	Muskelatrophie Duchenne	18	200 - 3000
Miyoshi	(43)			40 - 1700
dto	(43)	dto Carrier weibl.		170
Nishikai	(44)	Myasthenia gravis	13	250
		IV Stoffwechselstörg.		
		alkohol. Myopathie		
		mit Anaesthesie assoz. Syndrome		
		maligne Hyperthermie		
		Mc Ardle's disease		
		Phosphofructokinasemangel		
		abnormale Glykolyse		
		Fettstoffwechselstörung		
		Hypokaliaemie, Ka-Verlust		
		Heroinabhängigkeit		
		Tiergifte		
		Verzehr von Wachteln		
		Haffkrankheit		
		V. Verschiedenes		
Jutzy	(27a)	Chron. Nierenversagen	18	29 - 290
		vor Dialyse	10	152
		nach Dialyse	10	176
		Tetanus		
		Infektion		
		Fieber		

Tab. 5: Übersicht über die untersuchten Serumkurven und ihre Typologie

Typen	A	B		C			D		
Subtypen	A1	B1	B2	C1	C2	C3	Di	Dm	Dn
Anzahl/Subtypen	2	1	1	4	5	2	2	3	2
Anzahl/Typen	2	2		11			7		
Gesamtzahl N=22									

G. LITERATURVERZEICHNIS

1a ADAMS, E.C.; ELLIOT, T.A.:
Urinary Myoglobin in Myocardial Infarction.
JAMA, 211, 1013-1014 (1970)

1b ADAMS, E.C.; LAYMAN, K.M.; JANNAKAIS, J.:
Radioimmunoassay for Serum Myoglobin.
Annals of Clinical and Laboratory Science 8, 330-341 (1978)

2 ADORNATO, B.T.; KAGEN, L.J.; ENGEL, W.K.:
Myoglobinemia in duchenne muskular dystrophy patients an carriers. An new adjunct to carrier detection.
The Lancet I, 499-501 (1978)

3 ALDOR, E.; KAINZ, W.; KAHN, P.; HEEGER, H.:
Kritische Bewertungen der Serummyoglobinbestimmung in der Infarktdiagnostik.
Intensivmedizin 17, 106-109 (1980)

4 ANDERSSON, W.A.:
The use of exogenous myoglobin as un ultrastructural tracer. Reabsorption and translocation of protein by the renal tubule.
J. Histochem. Cytochem. 20, 672 (1972)

5 APOLLONOVA, L.A.; CHECHULIN, Yu.S.; SHULTSEV, G.P.; IVANITSKAYA, V.V.:
Myoglobin content and state of the organelles of the myocardium during infarction.
Bull. Exp. Biol. Med. 82/12, 1868-1871 (1977)

6 BERNARD, R.; BIEVA, Cl.:
L'Élévation de la Myoglobin sérique aprês infarctus du Myocarde.
Ann. Cardiol. Angéoiol. 27, 489-490 (1978)

7 BERNSTEIN, S.H.; SARANCHAK, H.:
Myoglobinuria; A diagnostic test for acute myocardial infarction (abstract).
Circulation 48, IV-39 (1973)

8 BLÖMER, A.; KARSUNSKY, K.P.; METZ, J.; TANGREER, R.:
Zum Schicksal vor allem zur Nierenausscheidung von exogenem Haemoglobin und Myoglobin bei der Ratte.
Z. Ges. Exp. Med. 155, 112 (1971)

9 BOLTON, A.E.; HUNTER, W.M.:
The labeling of proteins to high specific radioactivities by conjugation to a ^{125}J-containing acylating agent.
Biochemical Journal 133, 529 ff. (1973)

10 BOMBARDIERI, S.; CLERICO, A.; BUZZIGOLI, G.; DEL CHICA, M.G.; BONI, C.; MANINI, S.; ZUCHELLI, G.G.:
Serum Myoglobin and "Cardiac" specific Isoenzymes in a case of Polymyositis.
The Journal of Nuclear Medicine and allied Sciences 23, 149-151 (1979)

11 BUDD, G.C.; GOHARA, A.; WHITE, P.; SCHOTT, D.R.; KOPEL, J.A.; ROSS, J.N.; LEIGHTON, R.F.:
Application of a serial frozen Sectioning Technique to the Analysis of Myocardial Infarct Size.
Laboratory Inverstigation 38, 533-539 (1978)

12 CHANCE, B.; QUISTORFF, B.:
Study of tissue oxygen gradients by single and multiple indicators.
Advances in Experimental Medicine and Biology 94, 331-338 (1978)

13 CLOONAN, M.J.; DONALD, T.G.; NEALE, C.; WILCKEN, D.E.L.:
The Detection of Myoglobin in Urine and its Application to the diagnosis of myocardial Infarction.
Pathology 8, 313-320 (1976)

14 DELTOUR, G.; BLANC, J.J.; LABRAM, C.:
Le dosage radio-immunologique de la myoglobine plasmatique dans 102 cas d'infarctus du myocarde.
Arch. Mal. Coeur 72, 177-181 (1979)

15 DEMOS, M.A.; GITIN, E.L.; KAGEN, L.J.:
Exercise Myoglobinemia and Acute Exertional Rhabdomyolysis.
Arch. Int. Med. 134, 669-673 (1974)

16 DONALD, T.G.; GLOONAN, M.J.; NEALE, C.; WILCKEN, D.E.L.:
Excretion of myoglobin in urine after acute myocardial infarction.
British Heart Journal 39, 29-34 (1977)

17 FROLKIS, R.A.:
Some Myocardial Factors of biological Oxydation in experimental myocardial Infarction.
Cor Vasa 19, 132-140 (1977)

18 GANONG, W.F.:
Lehrbuch der medizinischen Physiologie.
3. Auflage (1974), Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, S. 594: Myoglobin

19 GILKESON, G.; STONE, M.J.; WATERMANN, M.; TING, R.; GOMEZ-SANCHEZ, C.E.; HULL, A.; WILLERSON, J.T.:
Detection of myoglobin by radioimmunoassay in human sera: Its usefulness and limitations as an emergency room screening test for acute myocardial infarction.
American Heart Journal 95, 70-77 (1978)

20 HANSEN, K.N.; NÖRGAARD-PEDERSEN, B.:
Rapid and sensitive radioimmunoassays for human myoglobin.
Scand. J. clin. Lab. Inverst. 39, 525-531 (1979)

21a HAELLGREN, R.; KARLSON, F.A.; RÒXIN, L.E.; VENGE, P.:
Myoglobin turnover-influence of renal and extrarenal factors.
J. Lab. Clin. Med. 91, 246-254 (1978)

21b HAELLGREN, R.; CULLHED, J.; ROXIN, L.E.; VENGE, P.:
Myoglobinemia after myocardial infarction; influence of renal function.
European Journal of Cardiology 8/6, 607-616 (1978)

22 HEARSE, D.J.; LEIRIS, J. de:
Cellular Damage during myocardial ischaemia: Metabolie changes leading to leakage.
In: Enzymes in Cardiology, Diagnosis and research
Chichester, New York (1979)

23 HIRAMORI, K.; SUMIYOSLU, T.; MOTEGI, S.; HONDA, T.; KIMATA, S.; HIROSAWA, K.; KAWAI, H.; IWAASA, M.; MIYOSLU, K.:
Rapid, sensitive detection of myoglobinemia by improved counterimmunoelectrophoresis in cases of acute myocardial infarction.
Americal Heart Journal 96, 187-190 (1978)

24 HIGUMA, N.; YAMADA, Y.; WATABE, T.; TAMURA, K.; SHIBATA, A.:
Enzyme immunoassay for determination of human serum myoglobin.
Japanese Circulation Jorunal 42, 712 (1978)

25 HUTTON, I.; POCH, A.I.; LINDSAY, R.M.; LAWRIE, I.D.M.:
Clinical significance of renal haemodynamics in acute myocardial infarction.
Lancet 2, 123 (1970)

26 IL'INSKII, S.P.:
Abstracts of Proceedings of the Second All-Union Congress of Cardiologists.
(in Russian) Vol. 1, Moscow (1973)

27a JUTZY, R.V.; NEVATT, G.W.; PALMER, F.J.; NELSON, J.C.:
Radioimmunoassay of Serum myoglobin in actue myocardial infarction.
The American Journal of Cardiology 35, 147 (Abstract) (1975)

27b JUTZY, R.V.; NELSON, J.C.; LEWIS, J.E.; HILLOCK, R.:
Myoglobinemia in conditions other than myocardial infarction.
Circulation 54, II 29 (Abstract) (1976)

28a KAGEN, L.J.:
Myoglobin: Biochemical, physiological and clinical aspects.
New York and London (1973), Columbia University Press

28b KAGEN, L.J.; SCHEIDT, S.; ROBERTS, L.; PORTER, A.; PAUL, H.:
Myoglobinemia following acute myocardial infarction.
The American Journal of Medicine 58, 177-182 (1975)

28c KAGEN, L.J.; SCHEIDT, S.; BUTT, A.:
Serum Myoglobin in myocardial infarction: The "Staccato Phenomenon".
The American Journal of Medicine 62, 86-92 (1977)

28d KAGEN, L.J.:
Myoglobinemia in inflammatory Myopathies.
JAMA 237, 1448-1452 (1977)

28e KAGEN, L.J.; SCHEIDT, S.:
Myoglobin in myocardial infarction.
Annals of internal Medicine 88, 716 (1978)

28f KAGEN, L.J.:
Serum Myoglobin.
Arch. Intern. Med. 139, 628-629 (1979)

29 KAISER, H.; SPAAR, U.; SOLD, G.; WOLFRUM, D.J.; KREUZER, H.:
Radioimmunologische Bestimmung von Human-Myoglobin in der Diagnostik des akuten Myokardinfarktes.
Klinische Wochenschrift 57, 225-235 (1979)

30 KARLSSON, F.S.; ROXIN, L.E.; VENGE, P.; WIBEL, L.:
Evaluation of urinary myoglobin assay test for myocardial infarction.
Scand. J. clin. Lab. Invest. 38, 717-721 (1978)

31 KEIDEL, W.D.:
Kurzgefaßtes Lehrbuch der Physiologie.
4. Auflage (1975), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S. 10-4

32 KESSLER, H.A.; LIEBSON, P.R.; MATTENHEIMER, H.; ADAMS, E.C.:
Acute Myocardial Infarction Diagnosed by Myoglobinuria.
Arch. Intern. Med. 135, 1181-1183 (1975)

33 KISS, A.; REINHART, W.:
Über den Nachweis des Myoglobins im Serum und im Harn nach Herzinfarkt.
Wiener klinische Wochenschrift 68, 154-155 (1956)

34 KLOCKE, F.J.; VISCO, J.P.; REICHLIN, M.:
Myoglobinemia as an index of myocardial infarction and/or ischemia.
Circulation 54, II 29 (Abstract) (1976)

35 KÖLENDORF, K.; PEDERSEN, F.; CHRISTIANSEN, E.; GAD, J.:
Rocket immunoelectrophoresis of myoglobin in urine in patients with myocardial infarction.
Acta medica scandinavica 204/Suppl. 623, 103-107 (1978)

36 KOSKELO, P.; KEKKI, M.; WAGER, O.:
Kinetic behavior of ^{131}J-labelled myoglobin in human beings.
Clinica chimica acta 17, 339-347 (1967)

37 LEVINE, R.; ALTERMAN, M.; GUBNER, R.S.; ADAMS, E.C.:
Myoglobinuria in myocardial infarction.
The American Journal of the Medical Sciences 262, 179-183 (1971)

38 LWEBUGA-MUKASA, J.S.; LIBBY, P.; BLOOR, C.M.; MAROKO, P.R.:
The evaluation of Serum Myoglobin following experimental coronary occlusion.
Circulation 48 suppl. IV-129 (Abstract) (1973)

39 MALVANO, R.; MASSAGLIA, A.; MARCHISIO, M.; GIACOSA, P.A.; DONA, V.; ZUCHELLI, G.G.; CLERICO, A.; DEL CHICA, M.G.:
Radioimmunoassay of circulating Human Myoglobin.
The Journal of Nuclear Medicine and allied Sciences 22, 169-175 (1978)

40 MARKOWITZ, H.; WOBIG, G.H.:
Quantitative Method for Estimating Myoglobin in Urine.
Clinical Chemistry 23, 1689-1693 (1977)

41 MARMOR, A.; KEIDAR, S.; GRENADIR, E.; PALANT, A.:
Reliability of CK-MB isoenzyme as a predictor of acute MI.
American Heart Journal 97, 269-270 (1979)

42 MATHEY, D.; BLEIFELD, W.; BUSS, H.; HANRATH, P.:
Creatine Kinase release in acute myocardial infarction: correlation with clinical, electrocardiographic and pathological findings.
British Heart Journal 37, 1161-1168 (1975)

43 MIYOSHI, K.; SAITO, S.; KAWAI, H.; KONDO, A.; IWASA, M.; HAYASHI, T.; YAGITA, M.:
Radioimmunoassay for human myoglobin: methods and results in patients with skeletal muscle or myocardial disorder.
J. Lab. Clin. Med. 92, 341-352 (1978)

44 NISHIKAI, M.; REICHLIN, M.:
Radioimmunoassay of Serum myoglobin in polymyositis and other conditions.
Arthritis and Rheumatism 20, 1514-1518 (1977)

45 OLERUD, J.E.; HOMER, L.D.; CAROLL, H.W.:
Incidence of acute exertional Rhabdomyolysis.
Arch. Intern. Med. 136, 692-697 (1976)

46a REICHLIN, M.; VISCO, J.P.; KLOCKE, F.J.:
Serum myoglobin in myocardial infarction: Results with Radioimmunoassay.
Clinical Research 24, 421 A (Abstract) (1976)

46b REICHLIN, M.; VISCO, J.P.; KLOCKE, F.J.:
Radioimmunoassay for Human Myoglobin.
Circulation 57, 52-56 (1978)

47 ROBERTS, R.:
Myoglobinemia as Index to Myocardial Infarction.
Annals of Internal Medicine 87, 788-789 (1977)

48a ROSANO, T.G.; KENNY, M.A.:
A Radioimmunoassay for Human Serum Myoglobin: Method Development and Normal Values.
Clinical Chemistry 23, 69-75 (1977)

48b ROSANO, T.G.; SANDERS, L.A.; JOHNSON, E.S.; KENNY, M.A.; CLAYSON, K.J.; STRANDJORD, E.:
Myoglobin Concentrations and Muscle-Enzyme Activities in Serum after Myocardial Infarction and Cardiac Arrythmia.
Clinical Chemistry 23, 868-870 (1977)

49 ROXIN, L.E.; VENGE, P.; FRIMAN, G.; HAELLGREN, R.:
Radioimmunoassays of human myoglobin in serum and urine.
Scand. J. clin. Lab. Invest. 39, 37-46 (1979)

50 SARANCHAK, H.J.; BERNSTEIN, S.H.:
A new diagnostic Test for Acute Myocardial Infarction. The Detection of Myoglobinuria by Radioimmunodiffusion Assay.
JAMA 228, 1251-1255 (1974)

51 SASAKI, H.; HARA, H.; KIYOSADA, K.; HAYASKI, Y.; SENO, H.; FUKANAGA, Y.; GOMOY, Y.; KODAMA, K.; YANAGIGHARA, K.; IMAZU, M.; MURAKAMU, S.; MIYANISHI, M.; KINOSHITA, Y.; YOSHIDA, O.; ISHIDA, T.; TSUCHIYA, T.:
Myoglobin Levels in acute myocardial infarction. An experimental study of myoglobin levels in terms of severity of myocardial infarction.
Japanes Circulation Journal 42, 712 (1978)

52 SCHERSTEN, B.; URSING, S.; JONSON, G.:
Myoglobin.
Acta med. scan. 204 suppl. 623, 38-42 (1978)

53 STEFANINI, M.:
Determination of serum Myoglobin Level after Death in the Diagnosis of sudden Coronary Artery Occlusion.
Journal of Forensic Sciences 23/4, 745-749 (1978)

54a STONE, M.J.; WILLERSON, J.T.; GOMEZ-SANCHEZ, C.E.; WSTERMANN, M.R.:
Radioimmunoassay of Myoglobin in Human Serum. Results in Patients with acute myocardial infarction.
The Journal of Clinical Investigation 56, 1334-1339 (1975)

54b STONE, M.J.; WILLERSON, J.T.; WILLSON, N.R.; GOMEZ-SANCHEZ, C.E.; WATERMANN, M.R.:
Determination of Serum Myoglobin by Radioimmunoassay in patients with acute myocardial infarction.
Clinical Research 24, 42 A (Abstract) (1976)

54c STONE, M.J.; WATERMAN, M.R.; WILLSON, N.R.; GOMEZ-SANCHEZ, C.E.; HARRIS, R.A.; HARIMOTO, D.; MURRAY, G.; BLOMQUIST, C.G.; WILLERSON, I.T.:
Radioimmunoassay of Serum Myoglobin in the Diagnosis of acute Myocardial Infarction.
Clinical Research 24, 242 A (Abstract) (1976)

54d STONE, M.J.; WATERMAN, M.R.; WILLSON, N.R.; GOMEZ-SANCHEZ, C.E.; HARRIS, R.A.; HARIMOTO, D.; MURRAY, G.; BLOMQUIST, C.G.; WILLERSON, I.T.:
Radioimmunoassay of Serummyoglobin in the diagnosis of acute myocardial infarction patients.
Circulation 54, II 29 (Abstract) (1976)

54e STONE, M.J.; WATERMAN, M.R.; HARIMOTO, D.; MURRAY, G.; WILLSON, N.R.; PLATT, M.R.; BLOMQUIST, C.G.; WILLERSON, I.T.:
Serum myoglobin level as diagnostic test in patients with acute myocardial infarction.
British Heart Journal 39, 375-380 (1977)

54f STONE, M.J.; WILLERSON, I.T.:
Myoglobinemia Early Indicator of AMI.
Laboratory Management 1977, 45-50

54g STONE, M.J.; WATERMAN, M.R.; POLINER, L.R.; TEMPLETON, G.H.; BUJA, L.M.; WILLERSON, I.T.:
Myoglobinemia is an Early and Quantitative Index of Acute Myocardial Infarction.
Angiology 29, 386-392 (1978)

55a SYLVÉN, C.:
The kinetics of myoglobin in old volunteers and in patients with acute myocardial infarction.
Scand. J. clin. Lab. Invest. 38, 561-565 (1978)

55b SYLVÉN, C.; BENDZ, R.:
Myoglobin, creatine kinase and its isoenzyme MB in serum after acute myocardial infarction.
European Journal of Cardiology 8/4-5, 515-521 (1978)

55c SYLVÉN, C.:
Release of myoglobin and creatine-kinase into serum following acute myocardial infarction.
European Journal of Cardiology 9/6, 483-491 (1979)

56 STUART, C.B.; PALMER, F.J.; NEWATT, G.W.; LEWIS, J.E.; JUTZY, R.V.; NELSON, J.C.:
Serum Myoglobin Levels in the Diagnosis of Myocardial Infarction.
The American Journal of Cardiology 35, 171 (Abstract) (1975)

57 TOMMASO, C.L.; SABZEIDER, K.; ARIF, M.; KLUTZ, W.:
Serial myoglobin V S. CPK analysis as an indicator of uncomplicated myocardial infarction size and its use in assessing early infarct extension.
American Heart Journal 99, 149-152 (1980)

58 VALAITIS, J.; PLIZ, C.G.; OLINER, H.; CHOMET, B.:
Myoglobinuria, Myoglobinuric Nephrosis and Alcoholism.
Archives of Pathology 70, 195-202 (1960)

59 VARKI, A.P.; ROBY, D.S.; WATTS, H.; ZATUCHNI, J.:
Serum myoclogin in acute myocardial infarction: A clinical study and review of the literature.
American Heart Journal 96, 680-688 (1978)

60 VOLK, P.; FITTSCHEN, U.; BEGEMANN, M.:
Myoglobin im Serum nach Herzinfarkt.
Münchner med. Wschr. 115, 2122-2128 (1973)

61a WILLERSON, J.T.; POLINER, L.; BUJA, L.M.; WATERMAN, M.R.; GOMEZ-SANCHEZ, C.E.; TEMPLETON, G.H.; STONE, M.J.:
Myoglobinemia as a clue to the presence of acute myocardial infarction.
Clinical Research 24, 422 A (Abstract) (1976)

61b WILLERSON, J.T.; BUJA, L.M.; KULKARNI, P.; PARKEY, R.W.; STONE, M.J.:
Factors which influence myoglobin release from cardiac cells and the localisation of a specific antibody to myoglobin in myocardial tissue.
Clinical Research 25, 458 A (Abstract) (1977)

62 WITHERSPOON, L.R.; SCHULER, S.E.; GARCIA, M.; ZOLLINGER, L.A.:
Assessment of Serum Myoglobin as a Marker for Acute Myocardial infarction.
J. Nucl. Med. 20, 115-119 (1979)

63 YAGITA, M.; KAWAI, H.; KONDO, A.; IWARA, M.; HAYASHI, T.; IMAI, K.; TAKUMA, M.; MORIOKA, T.; HARADA, T.; MIYOSHI, K.:
The pattern of rise of serum myoglobin measured by radioimmunoassay after myocardial infarction. Effect and significance of steroid therapy.
Japanese Circulation Journal 42, 712 (1978)

64 YALOW, R.S.; BERSON, S.A.:
Introduction and general considerations.
In: Principles of competitiv protein-binding assay. Edited by ODELL, W.D. and DAUGHHADAY, W.H. (1971), J.B. Lippincott Company

65 ZUCCHELLI, G.C.; MALVANO, R.; BUZZIGOLI, G.; CLERICO, A.; MASINI, S.; DEL CHICA, M.G.; SCARLATTINI, M.; BONI, C.; BIAGINI, A.; MAZZEI, G.:
Radioimmunoassay of acute myocardial Infarction Markers (Myoglobin, Creatin Kinase MB and Lactate Dehydrogenase H_4).
The Journal of Nuclear Medicine and allied Sciences 22, 147-151 (1978)

66 OXLEY, D.K.; BOLTON, M.R.; SCHAEFFER, C.W.:
Myoglobin in myocardial infarction.
Am. J. Clin. Pathol. 72, 137-141 (1979)

67 WITTEVEEN, S.A.G.J.; HEMKER, H.C.; HOLLAR, L.; HERMENS, W.Th.:
Quantitation of infarct size in man by means of plasma enzyme levels.
British Heart Journal 37, 795-803 (1975)

68 AHUMADA, G.; ROBERTS, R.; SOBEL, B.E.:
Evaluation of Myocardial Infarction with enzymatic indices.
Progress in cardiocascular diseases Vol XVIII, No 5 (1976)

69 WILLERSON, J.T.:
Does Myocardial uptake of technetium-99m-pyrophosphate reliably estimate myocardial infarct size?
In: RAPAPORT, E. (Ed.): Current controversis in cardiovascular disease. Philadelphia, London, Toronto, Saunders (1980)

70 MAROKO, P.R.; MULLER, J.E.; KLONER, R.A.; BRAUNWALD, E.:
Is precordial ST-segment mapping a practical measure of myocardial ischemic injury?
In: RAPAPORT, E. (Ed.): Current controversis in cardiovascular disease. Philadelphia, London, Toronto, Saunders (1980)

71 BERTRAM, P.:
Myocardial imaging should be a routine procedure in diagnosis of acute myocardial infarction.
In: RAPAPORT, E. (Ed.): Current controversis in cardiovascular disease. Philadelphia, London, Toronto, Saunders (1980)

72 KAHN, J.C.; GUERET, P.; BOURDARIAS, J.P.:
Clinical experience with infarct sizing and its value in the prognosis of myocardial infarction.
In: HEARSE, D.J.; LEIRIS, J. de: Enzymes in Cardiology, Diagnosis and research. Chichester, New York, Wiley (1979)

73 SHELL, W.E.; KJEKSHUS, J.K.; SOBEL, B.E.:
Quantitative Assessment of the extent of myocardial infarction in the conscious dog by means of analysis of serial changes in serum creatine phosphokinase activity.
The Journal of Clinical Investigation, Vol. 50, 2614-2625 (1971)

TABELLARISCHER LEBENSLAUF

Werner Ogrzewalla, geb. 12. 5. 1936

1936 - 1938	Geburt und frühe Kindheit in Hohenstein/Ostpreussen
1938 - 1945	Aufenthalt in Gutenfeld bei Königsberg/Ostpr. Ab 1942 Besuch der Volksschule daselbst
1945 - 1951	Nach der Flucht in Oldenburg/Holstein. Dort wurde die Volksschule beendet.
1951 - 1954	Schiffbauerlehre in Lübeck
1954 - 1957	Tätigkeit in verschiedenen metallverarbeitenden Betrieben in Sindelfingen/Württ.
1957 - 1960	Zunächst Besuch einer dreisemestrigen technischen Fachschule mit Staatsexamen. Danach Beschäftigung mit technischen Konstruktionen in der Industrie in Sindelfingen
1960 - 1972	Technischer Angestellter in der Firma H. Zanker KG in Tübingen mit selbständigem konstruktiv-planerischem Aufgabengebiet
1972 - 1973	Besuch des Abendgymnasiums in Reutlingen
1973 - 1980	Studium der Medizin an der Universität Tübingen
21. 4. 1980	Ablegung der dritten ärztlichen Prüfung und Approbation am 14. Mai 1980
seit 1.8.80	Wissenschaftlicher Angestellter in der Universitätsfrauenklinik Tübingen